Hautbakterien bei Psoriasis und ihr Verhalten unter Therapie — lipophile Korynebakterien und Propionibakterien —

— lipophile Korynebakterien und Propionibakterien —

Nikolaus Mathias Litter

1981

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Hautbakterien bei Psoriasis und ihr Verhalten unter Therapie

- lipophile Korynebakterien und Propionibakterien -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Nikolaus Mathias Litter

aus

Freising

Jahr

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Mitberichterstatter: ----------

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 08. 10. 1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung 1

1. Allgemeine Bemerkungen zur Psoriasis vulgaris 1

1.1. Ätiologie 1
1.2. Pathogenese 1
1.3. Klinik 1
1.4. Histologie 3

2. Zusammenhang zwischen Psoriasis vulgaris und Bakterien 3

3. Definition des Ziels dieser Studie 5

II. Versuchsdurchführung 6

1. Planung 6

1.1. Einteilung der Patienten in Kollektive 6
1.1.1. Kriterien für die Aufnahme in die Studie 6
1.1.2. Altersverteilung der Patienten 7
1.1.3. Geschlechtsverteilung der Patienten 10
1.1.4. Verteilung der Patienten auf ambulante und stationäre 10

1.2. Beschreibung der durchgeführten Therapien 11
1.2.1. Therapie nach Farber 11
1.2.1.1. Wirkungen der Salicylsäure 11
1.2.1.2. Cignolinwirkungen 11
1.2.1.3. Corticosteroidwirkungen 12
1.2.1.4. Therapieschema dieser Studie 13
1.2.2. PUVA-Therapie 13
1.2.2.1. Wirkung der Psoralene 13
1.2.2.2. Wirkung von UV-A-Licht 13
1.2.2.3. Wirkung von PUVA 14
1.2.2.4. Therapie im Rahmen der Studie 14

1.3. Zeitliche Durchführung der Untersuchungen 15

1.4. Untersuchte Körperstellen 15

2. Qualitative und quantitative Keimbestimmung 16

2.1. Methode zur Keimgewinnung 16
2.2. Verarbeitung 17
2.3. Auswertung 18

III. Ergebnisse 20

1. Aufstellung eines Keimspektrums 20

2. Verzicht auf bestimmte Keimarten 22

3. Voraussetzungen der statistischen Auswertung 22

4. Vergleich der Keimflora von unbehandelten Psoriatikern und Gesunden (Kollektive C und D) 22

4.1. Korrelationen zwischen den einzelnen Keimarten 22
4.2. Vergleich der Keimspektren 24
4.3. Beschreibender Vergleich der Keimdichte 25
4.3.1. Lipophile Korynebakterien 25
4.3.2. Anaerobe Propionibakterien 30
4.4. Statistische Testung der Ergebnisse von 4.3. 34
4.4.1. Formulierung der getesteten Hypothesen 34
4.4.2. Darstellung des Tests 34
4.4.3. Darstellung der Ergebnisse 36

5. Keimzahlen unter Therapie 37

5.1. Entwicklung der Gesamtkeimdichte 37
5.1.1. Beschreibung der Ergebnisse 37
5.1.2. Statistische Testung der Ergebnisse 40
5.2. Verhalten der lipophilen Korynebakterien unter Therapie 45
5.2.1. Beschreibung der Ergebnisse 45
5.2.2. Statistische Testung der Ergebnisse 48
5.3. Verhalten der Propionibakterien unter Therapie 52
5.3.1. Beschreibung der Ergebnisse 52
5.3.2. Statistische Testung der Ergebnisse 55

IV. Diskussion 59

1. Zusammenfassung der Ergebnisse 59

1.1. Vergleich der unbehandelten Psoriatiker mit den gesunden Kontrollpersonen 59

1.1.1. Keimspektrum (Hotelling T Square-Test) 59

1.1.2. Keimdichte (Dunnet-Test) 59

1.2. Entwicklung der Keimdichte auf der Haut von Psoriatikern unter Therapie mit PUVA bzw. nach Farber (Varianzanalyse) 60

1.2.1. Gesamtkeimdichte 60

1.2.2. Lipophile Korynebakterien 60

1.2.3. Propionibakterien 61

2. Diskussion des gefundenen Keimspektrums 61

2.1. Staphylococcus aureus 61

2.2. Gramnegative Stäbchen 62

2.3. Psoriatiker als "bakterielle Streuherde" 63

3. Diskussion der Korrelationen 63

4. Diskussion des Keimspektrums 64

5. Diskussion des Vergleichs der Keimdichten bei unbehandelten Psoriatikern und Gesunden 65

5.1. Lipophile Korynebakterien 65

5.2. Propionibakterien 66

5.3. Erklärungsmöglichkeiten für die gefundenen Unterschiede 67

5.3.1. Histologie 67

5.3.2. Hautmilieu 68

5.3.3. Interaktion von Keimen 69

6. Diskussion der Keimdichten unter Therapie 69

6.1. Mögliche relevante Effekte der angewendeten Therapieverfahren 69

6.1.1. Wirkungen auf die Haut des Psoriatikers 69

6.1.2. Wirkungen auf Bakterien (in vitro) 70

6.2. Entwicklung der Keimdichten unter Therapie 70
6.2.1. Vergleich der Therapien 70
6.2.2. Zeitlicher Verlauf 71
6.3. Erklärungsmöglichkeiten 71

7. Synopsis der Keimzahlen aller untersuchten Kollektive 72

V. Zusammenfassung 74

VI. Literaturverzeichnis 75

I. Einleitung

1. Allgemeine Bemerkungen zur Psoriasis vulgaris

Bevor auf die spezielle Problematik dieser Arbeit eingegangen wird, erscheint es zweckmäßig, sich mit der Krankheit zu beschäftigen, um die es in dieser Arbeit geht, der Psoriasis vulgaris.

1.1. Ätiologie

Die Psoriasis vulgaris, zu deutsch Schuppenflechte, kann man wohl als Volkskrankheit bezeichnen, sind doch in Europa 1 - 2% der Bevölkerung von ihr befallen. Über die Ätiologie der Psoriasis wurden bisher viele Überlegungen angestellt, einig ist sich die Fachwelt allerdings nur darüber, daß Vererbung eine Rolle spielt. Man nimmt an, daß nicht die manifeste Krankheit, sondern nur die latente Bereitschaft zur Psoriasis vererbt wird, und daß durch bestimmte Triggermechanismen, wie z. B. Traumen oder Infekte, der Ausbruch der manifesten Krankheit verursacht wird (31). Verschiedene Autoren fanden einen unregelmäßig dominanten, nicht geschlechtsgebundenen Erbgang. Es wurden bis heute eine ganze Reihe von Möglichkeiten für die Ätiologie der Psoriasis diskutiert, so z. B. eine endokrine Regulationsstörung, vor allem die Schilddrüse betreffend, eine psychosomatische Genese, eine allergische Reaktion, eine Virusinfektion oder eine fokale Infektion, insbesondere mit Staphylokokken oder Streptokokken (53). Letzten Endes ist die Ätiologie der Psoriasis vulgaris auch heute noch weitgehend unbekannt.

1.2. Pathogenese

Besser aufgeklärt ist die Pathogenese dieser Krankheit. Es handelt sich bei ihr um eine Proliferationshyperkeratose; die Epidermopoese ist in den Krankheitsherden bis auf das Zehnfache gesteigert. Des weiteren wurden eine Fülle von Stoffwechselstörungen, sowohl in der Haut, als auch allgemeiner Art festgestellt, auf die in der Diskussion noch näher eingegangen wird (31).

1.3. Klinik

Die Klinik der Psoriasis bietet ein buntes Bild. Die Primäreffloreszenz ist ein hyperämischer, daher roter, umschriebener

mit silberweißer Schuppung bedeckter Fleck variabler Ausdehnung. Durch unspezifische Reize können beim Psoriatiker spezifische Läsionen hervorgerufen werden, d. h. durch Kratzen auf klinisch nicht befallener Haut entstehen typische Primäreffloreszenzen (Köbner-Phänomen). Des weiteren treten spezielle Psoriasisphänomene auf: durch Kratzen mit einem Holzspatel an einem Psoriasisherd entsteht zunächst das Kerzenfleckphänomen, dann das Phänomen des letzten Häutchens und schließlich der blutige Tau (Phänomen von Auspitz). Die Psoriasis entsteht in vielen verschiedenen Formen: Psoriasis punctata, guttata, geographica, generalisata bis hin zur Erythrodermia psoriatica und als Sonderformen die Psoriasis intertriginosa und inversa, eine Einteilung, die sich nach der Verteilung und der Größe der Herde am Körper richtet. Am häufigsten sind die Streckseiten der Extremitäten befallen. Auch eine Beteiligung der Finger- und Zehennägel ist typisch in Form des psoriatischen Ölflecks, der Tüpfelung, des Krümelnagels, der Onycholysis, von Splitterblutungen und der Nagelfalzpsoriasis. An der Haut bleibt nach Abheilen der Läsion manchmal ein Leukoderm zurück.

Hinsichtlich des Verlaufs unterscheidet man drei Formen:

- die eruptiv exanthematische Form, die häufig nach Infekten und bei jüngeren Menschen auftritt (1. - 3. Lebensjahrzehnt), die durch kleinere Läsionen vor allem am Rumpf charakterisiert ist, die reizbar ist und deshalb milde Behandlung verlangt;
- die chronisch-stationäre Form, die stark schuppt, infiltriert ist und intensive Therapie verlangt;
- die exsudative Form, die wiederum in zwei Typen unterteilt wird:
  einerseits die Psoriasis pustulosa Typ von Zumbusch mit Fieber, Allgemeinerscheinungen, Pusteln, die generalisiert und schwer verläuft, andererseits die Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris Typ Barber-Königsbeck, die sich, wie der Name sagt, auf Handteller und Fußsohlen beschränkt.

An dieser Stelle sei bereits darauf hingewiesen, daß in dieser Studie zur Vereinheitlichung der Kollektive nur Patienten mit chronisch-stationärer Psoriasis untersucht wurden.
Alle Formen der Psoriasis zeigen insgesamt einen rezidivieren-

den Verlauf mit symptomfreien Intervallen, bei allen Formen kann komplizierend eine Psoriasis arthropathica mit Befall vor allem der distalen Interphalangealgelenke hinzutreten (31).

1.4. Histologie

Die Histologie der psoriatischen Haut weist gegenüber der normalen Hauthistologie mannigfache Veränderungen auf. So zeigt die Epidermis eine Parakeratose, eine Hyperkeratose, wobei das Stratum granulosum gewöhnlich verschmälert ist oder ganz fehlt und eine Akanthose. Zwischen Stratum spinosum und Stratum corneum finden sich kleine Leukozytenansammlungen, die Munro"-schen Mikroabszesse. In der Basalzellschicht tritt über den Papillenspitzen eine Vakuolisierung auf, die an eine hydropische Degeneration erinnert. Die Epithelzapfen sind verlängert und nach unten zu kolbig verdickt. Die Papillen der Cutis sind lang ausgezogen, ödematös verbreitert. Im oberen Corium und den Papillen zeigt sich ein zelluläres Infiltrat aus Lymphozyten, Histiozyten und polymorphkernigen Leukozyten. Die Kapillaren sind erweitert und vermehrt geschlängelt. Es stellt sich insgesamt das Bild einer chronischen Entzündung dar. Erwähnenswert erscheint, daß die klinisch unbefallene Haut des Psoriatikers ebenfalls einige der oben beschriebenen Veränderungen in abgeschwächter Form aufweist (31, 32, 15).

2. Zusammenhang zwischen Psoriasis vulgaris und Bakterien

Es stellt sich nun die Frage, welcher Zusammenhang zwischen Psoriasis vulgaris und Bakterien besteht. Einige der alten Dermatologen glaubten, daß Bakterien an der Ätiologie der Psoriasis beteiligt seien, in Form einer hämatogenen Infektion oder in Form einer Pyodermie (53). Doch schon im Jahr 1928 war die herrschende Lehrmeinung, daß die Psoriasis keine durch Mikroben übertragbare Krankheit darstellt (32). Allerdings besteht unzweifelhaft ein Zusammenhang zwischen Psoriasis und fokalen Infektionen. Bereits im "Jadassohn" finden sich Hinweise auf gehäuftes Zusammentreffen von Anginen und anderen Kokkeninfektionen mit Psoriasis (53). Lassus, Mustakallio und Mitarbeiter fanden 1966 bei 36% der untersuchten Psoriatiker akute Infekte, bei einem Drittel chronische Infekte, sowie eine signifikante Korrelation zwischen hohem Antistreptoly-

sin-Titer und Psoriasis vulgaris bzw. guttata einerseits, andererseits zwischen hohem Antistaphylolysin-Titer und psoriatischer Erythrodermie (23). Noble und Somerville haben in ihrem Buch "Microbiology of Human Skin" auf mehrere Untersuchungen verwiesen, die einen Zusammenhang zwischen Streptokokkeninfekten und Psoriasis wahrscheinlich machen (35). Sönnichsen und Mitarbeiter stellten bei 13% ihrer Patienten mit Psoriasis eine Infektion fest. In erster Linie handelte es sich dabei um Tonsillitiden (52).
Ein weiterer Zusammenhang zwischen Psoriasis und Bakterien besteht insofern, als die Keimflora auf der Haut von Psoriatikern Unterschiede aufweist gegenüber der auf der Haut gesunder Personen. Aus den Arbeiten von Noble (35), Röckl (45) und Pillsbury (40) geht eindeutig hervor, daß die auf der Haut ansässige Flora abhängig ist vom Hautmilieu. Außer Zweifel steht andererseits, daß bei Psoriatikern ein anderes Hautmilieu vorliegt als bei Gesunden (35, 15), was ja schon wegen der oben beschriebenen histologischen Veränderungen einleuchtet. Noble und Somerville zeigen auf, daß die Keimzahlen bei Psoriatikern tatsächlich verschieden sind von den Keimzahlen bei Gesunden (35). Aly, Maibach, Mandel (2) und Marples, Heaton, Kligman (27) weisen nach, daß die Keimflora auf klinisch kranker Haut und klinisch gesunder Haut von Psoriatikern unterschiedlich ist.
Auf nähere Einzelheiten dieser Zusammenhänge wird in der Diskussion eingegangen, hier sei nur auf die klinische Bedeutung hingewiesen. Nachdem die Psoriasis eine Proliferationshyperkeratose mit starker Abschuppung ist, liegt es nahe anzunehmen, daß mit den Hautschuppen auch Bakterien abgeschilfert werden, und so die Psoriatiker als "bakterielle Streuherde" in Betracht kommen, eine Ansicht, die von Davies, Noble (10) und Selwyn, Chalmers (50) vertreten wird. Daraus ergibt sich fast zwangsläufig die Notwendigkeit, die Keimflora bei Psoriatikern zu überprüfen, und es erscheint auch sinnvoll, die Auswirkungen einer Behandlung auf die Keimflora miteinzubeziehen, da wohl kaum ein Psoriatiker einen frischen Schub seiner Krankheit lange Zeit unbehandelt läßt.

3. Definition des Ziels dieser Studie

Nach all diesen Vorbetrachtungen soll jetzt das Ziel dieser Untersuchung genannt werden. Eigentlich handelt es sich dabei um zwei Ziele, nämlich:

a) die Feststellung des qualitativen und quantitativen Keimspektrums beim Psoriatiker auf einer klinisch befallenen Hautstelle, einer klinisch gesunden Hautstelle und Vergleich des Keimspektrums mit dem von gesunden Personen;

b) die Entwicklung der Keimzahl unter zwei gebräuchlichen Therapieverfahren der Psoriasis.

Dabei liegt in dieser Arbeit der Schwerpunkt hinsichtlich beider Fragestellungen auf den lipophilen Korynebakterien und den Propionibakterien.

II. Versuchsdurchführung

1. Planung

1.1. Einteilung der Patienten in Kollektive

Zur Durchführung der Untersuchung wurden vier verschiedene Gruppen von Patienten zusammengestellt:

Kollektiv A: Zwanzig Psoriatiker, die eine PUVA-Therapie erhielten (8-Methoxypsoralen und UV-A-Bestrahlung)

Kollektiv B: Zwanzig Psoriatiker, die konservativ nach dem Therapieschema nach Farber behandelt wurden

Kollektiv C: 53 Psoriatiker, die keine Therapie erhielten

Kollektiv D: 50 Gesunde; in diese Gruppe wurden Studenten aufgenommen und ambulante Patienten der dermatologischen Klinik, die diese zum ersten Mal aufsuchten. Dabei wurde die Bedingung "gesund" als erfüllt angenommen, wenn die Probanden nicht an Psoriasis und nicht an mikrobiellen Erkrankungen irgendwelcher Art litten, und wenn die Haut am Rücken klinisch gesund erschien.

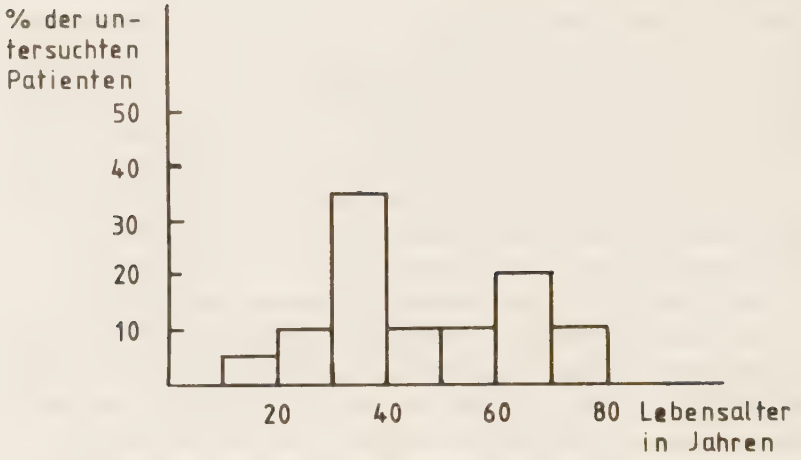
1.1.1. Kriterien für die Aufnahme in die Studie

An die Aufnahme in die Studie wurde eine Reihe von Bedingungen geknüpft, die im folgenden erläutert werden. In den Kollektiven A, B und C befanden sich nur Patienten mit chronisch-stationärer Psoriasis, die gerade einen frischen Schub entwickelt hatten. Der frische Schub der Psoriasis war noch nicht anbehandelt, und die Haut war für mindestens drei Tage keinerlei externen Mitteln, also auch keinen Pflegecremes oder Hausmitteln ausgesetzt. Die Einteilung in Kollektiv A oder B wurde durch den aufnehmenden Arzt nach der Indikation für eine bestimmte Therapie getroffen. In allen Kollektiven befand sich niemand mit Diabetes mellitus. Keiner der Probanden erhielt in den Monaten vor oder während der Studie eine Antibiotikatherapie. Dieser Punkt war von großer Wichtigkeit, da Marples und Kligman nachwiesen, daß einige Antibiotika fähig sind, das Keimspektrum auf der Haut zu verändern. So wandeln oral verabreichte Tetracycline, Erythromycin und Clindamycin eine diphtheroide Flora auf der Haut um

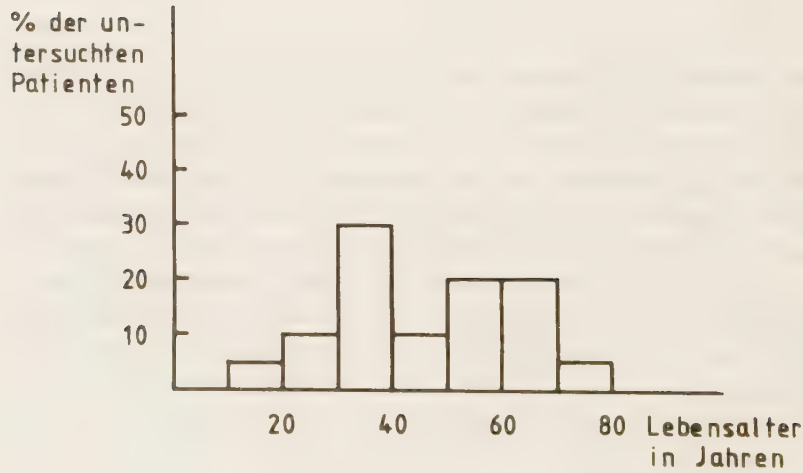
in eine von Kokken dominierte Flora (28). Desgleichen wurde darauf geachtet, daß bei den Patienten keine interne oder externe Cortisontherapie erfolgte, abgesehen von der bei den Mitgliedern des Kollektivs B im Rahmen der Behandlung nach Farber durchgeführten Therapie mit Volon A. Während der Dauer der Untersuchung fanden auf der Haut der Patienten keine desinfizierenden Maßnahmen statt. Alle Patienten wurden nach ihren Waschgewohnheiten befragt. Es wurde niemand in die Untersuchung aufgenommen, der desinfizierende Seifen benutzte. Alle Personen wurden aufgefordert, während der Untersuchung die benutzten Seifen, Badezusätze etc. sowie die Häufigkeit des Waschens, Badens und Duschens nicht zu ändern. Schon 1950 stellten Evans, Smith, Johnston und Giblett fest, daß eine Variation des zeitlichen Abstandes zwischen zwei Bädern von einem Tag bis zu sieben Tagen keinen Einfluß auf die Keimzahl der Haut hat (13). Hartmann kam in zwei Untersuchungen 1978 und 1979 zu dem Egebnis, daß sowohl ein dreiwöchiges Waschverbot als auch tägliches Waschen mit handelsüblichen Badezusätzen weder eine Änderung der Keimzahl noch eine Änderung des Keimspektrums auf der Haut bewirkt (16, 17).

1.2. Altersverteilung der Patienten

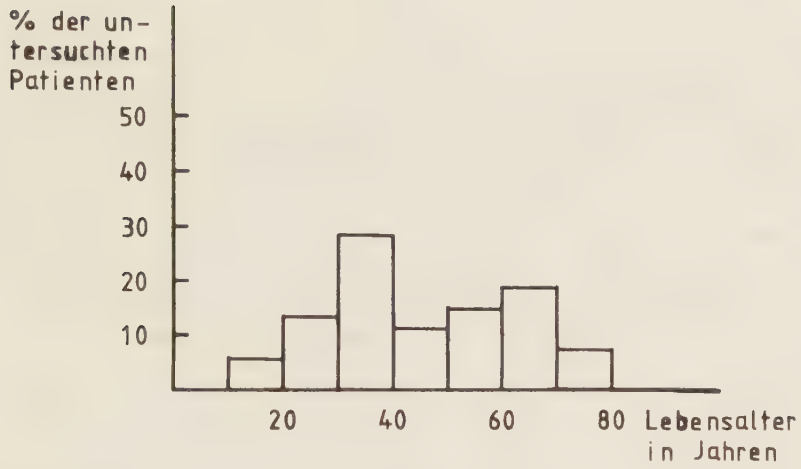
Zum Einfluß des Lebensalters auf Art und Zahl der Bakterien auf der Haut stellten Evans, Smith, Johnston und Giblett 1950 fest, daß Unterschiede vorhanden sind zwischen zwei- bis vierjährigen Kindern und Erwachsenen (13). Es wurden deshalb keine Kinder in diese Untersuchung aufgenommen. Hartmann untersuchte 1979 ein randomisiertes Kollektiv von Personen, das eine Altersverteilung von 16 bis 80 Jahren zeigte und fand keine Korrelationen zwischen Keimzahlen und dem Alter (17). Die Altersverteilung der Patienten in dieser Studie ist aus den folgenden Histogrammen zu entnehmen.



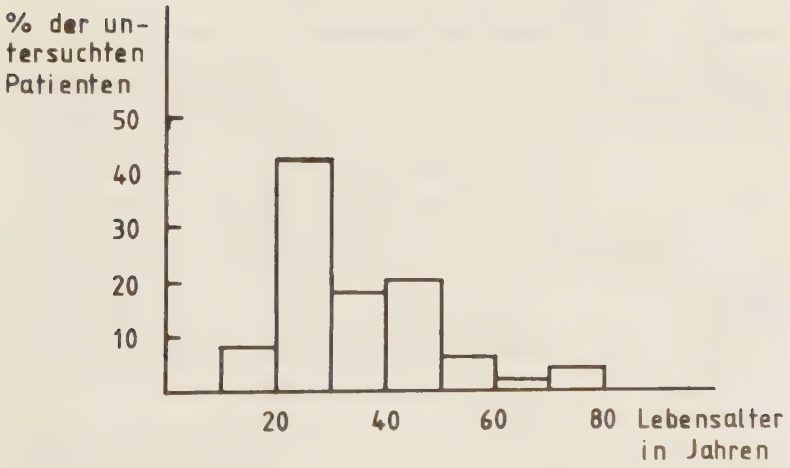
Histogramm 1: Altersverteilung des Kollektivs A
(Mittelwert: 46,2 Jahre; range: 18-73 Jahre)



Histogramm 2: Altersverteilung des Kollektivs B
(Mittelwert: 45,6 Jahre; range: 12-72 Jahre)



Histogramm 3: Altersverteilung des Kollektivs C
(Mittelwert: 45,6 Jahre; range: 16-73 Jahre)



Histogramm 4: Altersverteilung des Kollektivs D
(Mittelwert: 33,5 Jahre; range: 12-78 Jahre)

1.1.3. Geschlechtsverteilung der Patienten

Die Mehrzahl der Untersucher bisher fand keinen Unterschied der Keimzahlen zwischen den Geschlechtern, so Hartmann (17), Evans (13) - hinsichtlich der Keimzahlen und Keimarten -, Somerville (51) - gültig für Propionibacterium acnes -, Noble (35) - gültig für Staphylococcus aureus -. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß es auch Untersuchungen gibt, die einen Unterschied zwischen Männern und Frauen feststellten (35). In dieser Untersuchung fand sich folgende Geschlechtsverteilung in den einzelnen Kollektiven:

	Männer (%)	Frauen (%)
Kollektiv A	60	40
Kollektiv B	85	15
Kollektiv C	77	23
Kollektiv D	70	30

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten

1.1.4. Verteilung der Patienten auf ambulante und stationäre

Im Kollektiv C sowie im Kollektiv D befanden sich nur ambulante Patienten. Bezüglich Kollektiv A und B vgl. Tabelle 2.

	ambulante Pat. (%)	stationäre Pat. (%)
Kollektiv A	55	45
Kollektiv B	10	90
Kollektiv C	100	0
Kollektiv D	100	0

Tabelle 2: Verteilung in ambulante und stationäre Patienten

.2. Beschreibung der durchgeführten Therapien

.2.1. Therapie nach Farber

In dieser Therapie, wie sie an der Dermatologischen Universitätsklinik München durchgeführt wird, finden Salicylsäure, Cignolin und Corticosteroide Verwendung.

.2.1.1. Wirkungen der Salicylsäure

Salicylsäure entfaltet in 0,5 %iger Konzentration eine breitgefächerte antibakterielle und antimykotische Wirkung (39, 41). Sie bleibt in Konzentrationen zwischen 0,5 % und 10 % ohne Einfluß auf die Proliferationskinetik psoriatischer Epidermiszellen und hat damit keinen Effekt auf das Wachstumsverhalten von Psoriasiszellen (42, 41), d. h. ihr kommt keine spezifische antipsoriatische Wirkung zu (37). Dagegen führt die Salicylsäure zu Kolliquationsvorgängen im Rete Malphigii, die zum Ablösen der Epidermis führen, wobei jedoch die Basalzellschicht erhalten bleibt (39). Im Vordergrund steht also die abschuppende Wirkung der Salicylsäure, was chemisch durch Spaltung der Disulfid- und Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Polypeptidketten des Keratins und der Interzellularsubstanz geschieht. In 2 %iger bis 5 %iger Konzentration wird das Keratin aufgelöst und in 5 %iger bis 10 %iger Konzentration beobachtet man eine Verbreiterung der Interzellulärräume im Stratum spinosum, was zu einer deutlichen Permeabilitätssteigerung der Epidermis führt (41). Als weitere wichtige Wirkung der Salicylsäure ist hervorzuheben, daß sie bereits in Konzentrationen von 0,2 % bis 0,4 % zu einer Stabilisierung des Cignolin in Pasten und Salben führt. Dies geschieht dadurch, daß die Salicylsäure die Hemmwirkung von Zinkoxyd auf Cignolin aufhebt (25, 42).

.2.1.2. Cignolinwirkungen

Das Cignolin wirkt hautirritierend und akanthogen, auf den Kernstoffwechsel der erkrankten Zelle wirkt es cytostatisch oder cytotoxisch, jedoch nicht in der normalen Haut. Es führt zu einer Mitosehemmung in der Epidermis, zu einer

Aktivitätsdrosselung der Epidermiszellen, zu einer Regulierung der Reifung und Keratinisation. Nach neun bis zwölf Tagen erfolgt unter Cignolintherapie der Wiederaufbau eines Stratum granulosum und einer funktionstüchtigen Intermediärzone. Es kommt zur Rückbildung der bei der Psoriasis vorliegenden Akanthose und der Kapillarveränderungen. Die Mechanismen, die diese Vorgänge bewirken, sind Verminderungen von Enzymaktivitäten des Pentosephosphatzyklus und der Glykolyse bereits nach zwei bis drei Tagen, sowie Eingriffe in den Nukleinsäurestoffwechsel und destruktive Radikalreaktionen vom Typ der Lipidperoxydation (6, 37, 44, 52). Leider neigt Cignolin, wie bereits im letzten Abschnitt erwähnt, in Gegenwart von Zinkoxyd zur Oxydation und Verfärbung, was zur Unwirksamkeit führt. Dies läßt sich allerdings durch Salicylsäure verhindern, weshalb diese den Cignolinpasten zugesetzt werden soll (9). Die Behandlungsergebnisse bei der Anwendung von Pasten mit allmählich ansteigenden Cignolinkonzentrationen fallen besser aus als durchgehender Gebrauch von 0,2 %igen Cignolinpasten (55).

1.2.1.3. Corticosteroidwirkungen

Corticosteroide bewirken in der Haut eine Hemmung der DNS-Synthese und damit der Epidermisproliferation und -regeneration, eine Hemmung der Synthese saurer Mukopolysaccharide und damit der Faserneubildung im Bindegewebe. Außerdem zerstören sie die elastischen Fasern, führen zu einer basophilen Degeneration des Kollagens und zu einer Vasokonstriktion. Sie verursachen eine Stabilisierung und Verdichtung zellulärer Membranstrukturen, hemmen die Leukozytenmigration und -proliferation, die Antikörperproliferation bzw. die der Immunzellen und hemmen die Antigen-Antikörper-Reaktion. Die bekannten Folgen dieser Eigenschaften sind bei der Anwendung von Corticosteroiden Atrophie der Epidermis, Wundheilungsstörungen und Entzündungshemmung, was Infektionen begünstigt, da die Gegenreaktion der Haut unterdrückt wird. Als weitere Folge bei längerer Anwendung treten auf Steroidakne, Teleangiektasien, Striae rubrae distensae und Hypertrichosis. Die Resorption von Corticosteroiden in die Haut wird gesteigert durch Okklusion oder durch Zusatz von Salicylsäure (22, 46, 49).

..2.1.4. Therapieschema dieser Studie

Es existieren zahlreiche Modifikationen der Behandlung mit Cignolin (24, 37, 48, 52). Im Rahmen dieser Studie wurde folgendes Verfahren angewandt:
Die Patienten des Kollektivs B erhielten zunächst drei Tage lang nur Salicylvaseline in 3 %iger Konzentration zur Abschuppung, sodann die sog. "Farberpaste", bestehend aus Salicylsäure 3 %ig, Cignolin in ansteigenden Konzentrationen im Laufe der Zeit von 1/16, 1/8, 1/4, 1/2 bis 1 %, angepaßt an die Reaktion der Haut und Vaseline. Diese Paste wurde tagsüber verabreicht, nachts erhielten die Patienten Volon A, ein Corticosteroid. An jedem Morgen wurden die Reste sämtlicher Externa auf der Haut zwei Stunden vor der Keimbestimmung abgebadet.

..2.2. PUVA-Therapie

.2.2.1. Wirkung der Psoralene

Im Rahmen dieser Therapie findet das 8-Methoxy-Psoralen Verwendung. Es besteht die Möglichkeit, die Substanz innerlich zu verabreichen oder sie lokal auf die Haut aufzutragen. Dabei manifestiert sich ein initialer Zellschaden, die sog. Photosensibilisierung, was bei Einwirkung von UV-Licht zu einer Hyperpigmentation führt. Es nimmt die Zahl funktionierender Melanocyten zu, ebenso die Anzahl der in ihnen vorhandenen Melanosomen, die Tyrosinaseaktivität und die Abgabe der Melanosomen an Keratinocyten. Dies alles führt zur Bräunung der Haut. Das maximale Wirkungsspektrum der Psoralene liegt im Bereich von UV-A-Licht (30).

.2.2.2. Wirkung von UV-A-Licht

Die erythemauslösende Kapazität von UV-A-Strahlung ist geringer als diejenige von Licht mit kürzerer Wellenlänge, aber doch deutlich vorhanden (14). UV-Strahlung führt in der Haut zu einer Degeneration der Stachelzellen, zu einem intrazellulären Ödem und einer Kapillardilatation, später dann zu einer fleckigen Parakeratose oder Hyperkeratose.

Es treten kondensierte, hyperchrome, pyknotische Zellkerne auf und Zellmembranen gehen verloren (18). Nach Rosario sind die maximalen histologischen Veränderungen unter UV-A-Bestrahlung nach 48 bis 72 Stunden ausgeprägt (47).

1.2.2.3. Wirkung von PUVA

Unter Therapie mit PUVA kommt es zunächst zur Ausbildung eines durchgehenden Stratum granulosum, sodann zur Normalisierung der Hornschicht, d. h. die parakeratotischen Areale werden durch eine kondensiert wirkende, zellkernfreie Hornschicht ersetzt. Diese Veränderungen fallen in die Initialphase der Behandlung. Später bilden sich dann die psoriatische Akanthose und Papillomatose zurück, normalisieren sich die Kapillaren und geht das entzündliche Infiltrat zurück. Dabei kommt es auch zu einer vermehrten Pigmentierung (8). Autoradiographisch läßt sich ein Abfall der DNS-Synthesezeit sowie ein Anstieg der mittleren Generationszeit der Epidermiszellen feststellen. Die Rückbildung der Efflorescenzen findet in der Mehrzahl der Fälle in den ersten drei Wochen statt (43). Alleinige UV-A-Bestrahlung führt bei den meisten Patienten mit Psoriasis vulgaris zu einer langsamen Besserung, diese tritt aber bei Kombination von 8-Methoxy-Psoralen und UV-A-Licht stärker und schneller auf (38).

1.2.2.4. Therapie im Rahmen der Studie

Alle Patienten des Kollektivs A erhielten 8-Methoxy-Psoralen (Meladinine) oral jeweils zwei Stunden vor der Bestrahlung. Die Dosierung erfolgte nach dem Körpergewicht und betrug 20 bis 60 mg. Die optimale Initialdosis an UV-A-Strahlung wurde zunächst mit Hilfe einer Lichttreppe ausgetestet (0,6 bis 6 J/cm^2). Sodann wurde die eigentliche Behandlung begonnen mit Bestrahlungen zwei Stunden nach oraler Einnahme von 8-Methoxy-Psoralen. Es wurden pro Woche vier Behandlungen durchgeführt, jeweils am Montag, Dienstag, Donnerstag und Freitag. Die verabreichte UV-A-Dosis wurde je nach Hautreaktion allmählich gesteigert. Erscheinungsfreiheit stellte sich im allgemeinen nach 12 ± 6 Bestrahlungen ein. Bezüglich der Beschreibung der verwendeten Geräte wird auf die Literatur verwiesen (19, 20).

1.3. Zeitliche Durchführung der Untersuchungen

In den Kollektiven A und B wurde die erste Keimzählung durchgeführt unmittelbar vor Therapiebeginn, die zweite Keimzählung am 8. Tag, die dritte am 15. Tag nach Therapiebeginn. Die Gründe für diese zeitliche Planung werden im folgenden erläutert. Infolge der kurzen Generationszeit der Bakterien müssen sich etwaige Schäden, die durch die Behandlung an den Keimen entstehen, bald manifestieren. Diese Annahme ist für die Wirkung von PUVA auf verschiedene Keimarten in vitro durch Oginsky und Mitarbeiter bzw. Mathews bewiesen (29, 36). Die histologischen und biochemischen Veränderungen der Psoriatikerhaut unter Therapie, die für die Keimflora wohl relevant sind, betreffen das Stratum corneum, das, wie in der Diskussion gezeigt wird, das Keimreservoir der Haut darstellt. Diese Veränderungen laufen in beiden untersuchten Therapieformen in der Initialphase der Behandlung ab (6, 8, 47). Die Zielsetzung dieser Arbeit liegt darin, die Keimentwicklung unter Therapie der Psoriasis vulgaris zu beobachten und nicht darin, die Keimzahlen nach Abschluß der Therapie festzustellen. In der dritten Behandlungswoche war die Haut der Patienten auch klinisch weitgehend gebessert, liegen doch die durchschnittlichen Bestrahlungszeiten in der Klinik bei 12 ± 6 Bestrahlungen (19) und wurden viele der stationären, konservativ behandelten Patienten nach Hause entlassen.
Der Zeitpunkt der Untersuchung an den einzelnen Tagen lag im Kollektiv B immer vor dem Auftragen der Salbe und im Kollektiv A vor der Durchführung der Bestrahlung, meist zwischen 9 Uhr und 10 Uhr morgens. Die gesamte Untersuchung erstreckte sich vom Oktober 1977 bis zum März 1979.

1.4. Untersuchte Körperstellen

Alle untersuchten Hautstellen befanden sich in der Scapularegion. Diese Lokalisation bot einige Vorteile. Wie bereits Evans und Mitarbeiter 1950 feststellten, handelt es sich dabei um durchschnittliche "Normalhaut", finden sich doch hier mäßige Zahlen von Schweißdrüsen und Talgdrüsen. Außerdem fehlen hier spezielle Hautanhangsorgane, und es handelt sich um eine bekleidete Körperstelle, die äußeren Einflüssen wenig ausgesetzt ist, die sogar für Manipulationen durch den Patienten selbst relativ schwer

erreichbar ist (13). An dieser Körperstelle läßt sich die verwendete Untersuchungsmethode, die im nächsten Abschnitt näher beschrieben wird, technisch einwandfrei durchführen.
Im Kollektiv D, bei den Kontrollpersonen, wurde jeweils nur eine Hautstelle untersucht. In den übrigen Kollektiven, bei den Psoriatikern, wurden zwei Hautstellen untersucht, eine auf klinisch befallener, die andere auf klinisch gesunder Haut. Zwischen beiden wurde eine Distanz von zehn Zentimetern gewählt, um eine eindeutige Trennung zwischen befallener und unbefallener Haut zu erreichen. Eine größere Distanz erschien nicht ratsam, da die Flora der beiden Hautstellen miteinander verglichen werden sollte, und nach den "skin flora maps" von Bibel und Lovell die Areale mit vergleichbaren Keimzahlen relativ klein sind (3).
In den Kollektiven A und B, bei denen die Keimentwicklung in der Zeit untersucht wurde, erfolgte die zweite bzw. dritte Untersuchung an unmittelbar benachbarten Hautstellen gegenüber der Voruntersuchung. So wurden einerseits Areale eingehalten, die nach den oben erwähnten "skin flora maps" gleiche Keimzahlen beherbergen, andererseits konnte nicht die gleiche Hautstelle mehrmals untersucht werden, da Nachwirkungen der Voruntersuchung ausgeschlossen sein mußten, obschon diese bei den gewählten Zeitabständen unwahrscheinlich sind.
Für die gesamte Studie ist sehr wesentlich, daß in den Kollektiven A und B beide Hautstellen, die gesunde wie die kranke, auf gleiche Weise therapiert wurden.

2. Qualitative und quantitative Keimbestimmung

2.1. Methode zur Keimgewinnung

Zur Keimgewinnung wurde die von Williamson und Kligman 1965 beschriebene Methode verwendet (54). Dabei wurde ein steriler Glaszylinder mit einem Durchmesser von 2,2 cm, das entspricht einer Fläche von 3,8 cm^2, fest an die zu untersuchende Hautstelle angedrückt. In diesen wurde 1 ml einer Waschflüssigkeit mit einer Eppendorfpipette steril pipettiert. Die Waschflüssigkeit bestand aus 0,1 % Triton X 100 in einem 0,075 molaren Kalium-Natrium-Phosphat-Puffer (ph 7,9). Nun wurde die Hautstelle eine Minute lang mit einem sterilen Plastikspatel unter gleichmäßigem Druck gerieben. Die Bakteriensuspension wurde abgesaugt

und in ein steriles Reagenzglas pipettiert. Der ganze Vorgang wurde ein zweites Mal durchgeführt, so daß sich am Ende in dem Reagenzglas 2 ml Bakteriensuspension befanden, die nach Angabe der Autoren Williamson und Kligman 95 % bis 98 % der auf der Haut befindlichen Bakterien enthielten.

.2. Verarbeitung

Zunächst wurde aus der gewonnenen Bakteriensuspension mit Hilfe einer Verdünnungslösung, bestehend aus 0,05 % Triton X 100 in 0,0375 molarem Kalium-Natrium-Phosphat-Puffer eine Verdünnungsreihe 1:10, 1:100, 1:1000 hergestellt. Durch die Verwendung dieser Lösung wird eine Aggregation der Bakterien verhindert. Diese bleiben einzeln suspendiert. Für die gleichmäßige Verteilung der suspendierten Bakterien war dadurch gesorgt, daß vor jedem Pipettiervorgang die Bakteriensuspension mit einer elektrischen Rüttelmaschine zwei Minuten lang gerüttelt wurde. Nun wurden je 0,1 ml aus der ursprünglichen Bakteriensuspension bzw. den einzelnen Verdünnungen auf die verschiedenen Nährböden aufgebracht und mit einem Glasspatel ausgestrichen. Es fanden folgende Nährmedien Verwendung:

Blutnährboden (ph 7,3):	Pepton	5	g/l
	Fleischextrakt	3	g/l
	NaCl	8	g/l
	Agar	15	g/l
	Menschenblut	5	%
Tryptic soy agar:	Trypticase Pepton	15	g/l
(ph 7,3)	Phytone Pepton	5	g/l
	NaCl	5	g/l
	Agar	20,5	g/l
	Lecithin	0,7	g/l
	Polysorbate 80 (Tween 80)	5	g/l
Glycerinnährboden:	Pepton	5	g/l
(ph 7,3)	Fleischextrakt	3	g/l
	NaCl	8	g/l
	Agar	15	g/l
	Glycerin	4	%

Die Blut- und Tryptic-soy-agar-Platten wurden aerob 48 Stunden lang bei 37 Grad Celsius bebrütet. Die Glycerinnährböden wurden sieben Tage lang bei 37 Grad Celsius anaerob bebrütet. Das anaerobe Milieu wurde mit Hilfe des Gaspak-Systems von BBL geschaffen. Der Gaspak-Entwickler, der Natriumbikarbonat, Natriumhydroborat und Zitronensäure enthält, setzt bei Zugabe von Wasser Wasserstoff und Kohlendioxyd unter Sauerstoffverbrauch frei und führt so im luftdicht abgeschlossenen Topf zu einem anaeroben Milieu. Sämtliche Arbeiten von der Keimgewinnung von der Haut bis zum Bebrüten der Platten wurden ohne zeitliche Verzögerung durchgeführt. Inzwischen ist ja bekannt, daß die Überlebensdauer der Bakterien in dem Wasch- und Verdünnungspuffer zeitlich stark limitiert ist (4).

2.3. Auswertung

Auf den bebrüteten Nährböden wurden die gewachsenen Koloniearten nach Form, Farbe, Größe und Hämolyseverhalten differenziert. Die einzelnen Kolonien wurden mit Hilfe eines elektronischen Zählgerätes nach Arten getrennt ausgezählt. Nun wurde von jeder Kolonieart ein Objektträgerpräparat angefertigt und nach Gram gefärbt.

Färbung nach Gram: Färbung mit Gentianaviolett-Lösung
Differenzierung mit Lugol" scher Lösung
Entfärben mit Alkohol (96 %)
Spülen mit Wasser
Gegenfärbung mit Fuchsin-Lösung
Spülen mit Wasser

Anschließend wurden die Objektträgerpräparate mikroskopisch ausgewertet. Dabei fanden sich folgende Keimarten:

a) Staphylokokken
Staphylococcus aureus wurde mittels der Plasmakoagulase-Reaktion identifiziert;

b) Korynebakterien, die aerob auf Blutagar wuchsen;

bezüglich a) und b) wird hinsichtlich näherer Einzelheiten auf die Arbeit von F. Hertrich verwiesen, die parallel zu dieser Arbeit durchgeführt wurde;

c) aerobe lipophile Korynebakterien, deren Wachstum durch Verwendung des Tryptic soy agar stimuliert wurde. Als Kriterien der Identifikation fanden Verwendung das Wachstum auf dem Tryptic soy agar, das mikroskopische Erscheinungsbild von grampositiven Stäbchen und eine Koloniegröße von zwei bis drei Millimetern Durchmesser;

d) anaerobe Propionibakterien, die auf dem Glycerinnährboden unter anaeroben Bedingungen wuchsen, deren Kolonien weiß oder rosa, von kugeligem Aussehen waren und die sich unter dem Mikroskop als grampositive Stäbchen darstellten. In dieser Arbeit werden in Anlehnung an Noble und Somerville die Begriffe anaerobe Propionibakterien bzw. anaerobe Diphtheroide synonym verwendet. Die Propionibakterien wurden nicht nach ihren verschiedenen Spezies aufgeschlüsselt;

e) Bacillaceae oder Sporenbildner, die große Kolonien mit unruhigen Rändern bildeten, mikroskopisch sehr lange grampositive Stäbchen waren und häufig lange Ketten bildeten;

f) Neisserien, gramnegative Kokken, die sich nierenförmig paarweise aneinander lagern;

g) gramnegative Stäbchen.

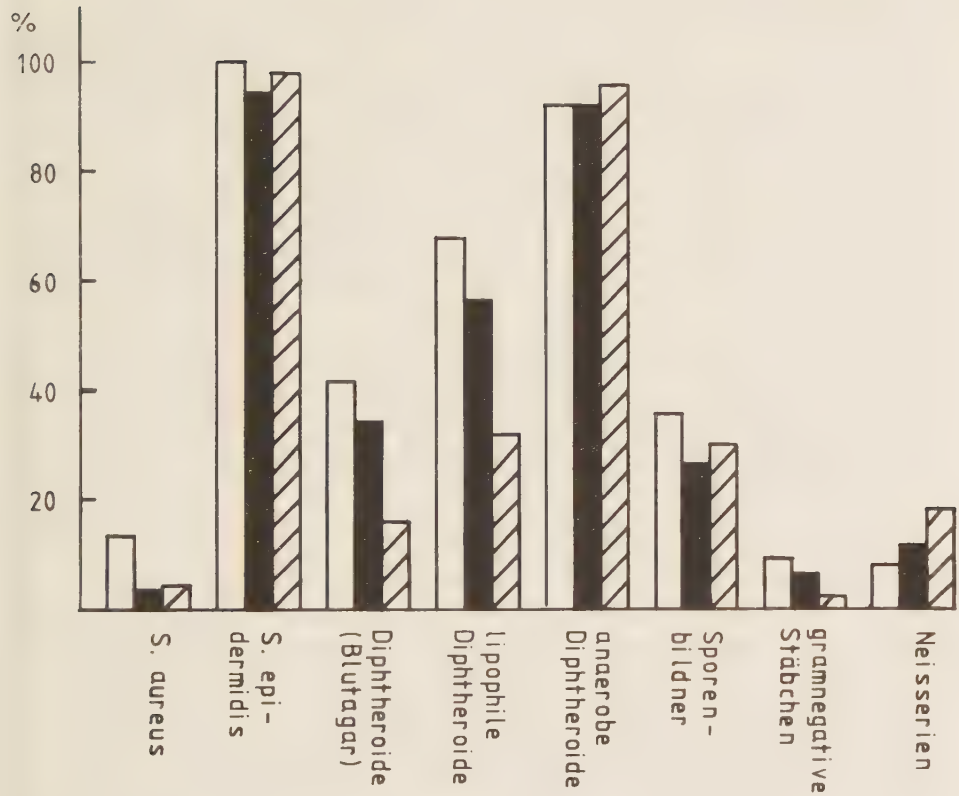
Die hier verwendeten Unterscheidungsmethoden der einzelnen Bakterienarten wurden ausgewählt nach den Angaben von Noble und Somerville (35), Aly, Maibach, Mandel (2), Marples, Kligman (28) und Hartmann (16).
Die gefundenen Keimzahlen wurden über die auf dem Nährboden ausgestrichene Lösungsmenge, die verwendete Verdünnung und die Fläche des Glaszylinders rückgerechnet auf die Keimzahlen pro cm^2 Hautoberfläche (=Keimdichte). Diese Keimzahlen wurden zur statistischen Auswertung umgerechnet in die Logarithmen zur Basis 10.

III. Ergebnisse

1. Aufstellung eines Keimspektrums

Keime	C, Befall Keim-träger	%	C, ØBefall Keim-träger	%	D, Kontrolle Keim-träger	%
Staphylococcus aureus	7	13,2	2	3,8	2	4
Staphylococcus epidermidis	53	100	50	94,3	49	98
Diphtheroide (Blut)	22	41,5	18	34	8	16
Lipophile Diphtheroide	36	67,9	30	56,6	16	32
Anaerobe Diphtheroide	49	92,5	49	92,5	48	96
Sporenbildner	19	35,8	14	26,4	15	30
Gramnegative Stäbchen	5	9,4	3	5,7	1	2
Neisserien	4	7,5	6	11,3	9	18

Tabelle 3: Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Keimarten
(C, Befall = befallene Hautstelle der 53 unbehandelten Psoriatiker
C, ØBefall = unbefallene Hautstelle der 53 unbehandelten Psoriatiker
D, Kontrolle = Haut der 50 gesunden Vergleichspersonen)



Histogramm 5: Häufigkeit des Vorkommens der Keimarten in % der Patienten

□ = Kollektiv C, befallene Stelle

■ = Kollektiv C, unbefallene Stelle

▨ = Kollektiv D, Kontrolle

2. Verzicht auf bestimmte Keimarten

Nach dem Konzept von der residenten und transienten Flora, sowie der zeitweise residenten Flora auf der Haut, von Noble und Somerville in "Microbiology of Human Skin" dargestellt, gehören Neisserien und Bacillaceae nicht zur residenten Flora der Haut (35). Auf diese Keime wird deshalb nicht näher eingegangen.
Staphylococcus aureus und gramnegative Stäbchen wurden so selten und überdies in geringer Anzahl gefunden, daß eine statistische Auswertung der Ergebnisse nicht möglich ist. Die beiden Keimarten werden in der Diskussion wegen ihrer klinischen Bedeutung kurz abgehandelt.
Staphylococcus epidermidis und die auf Blutagar gefundenen Diphtheroiden werden in der Arbeit von F. Hertrich behandelt. Lipophile und anaerobe Diphtheroide sowie die Gesamtkeimzahl auf der Haut werden im folgenden ausführlich dargestellt.

3. Voraussetzungen der statistischen Auswertung

Nach Beratung mit Herrn Dirschedl vom Rechenzentrum Großhadern wurden die vor der Darstellung der Ergebnisse kurz dargelegten statistischen Verfahren zur Auswertung des Zahlenmaterials gewählt (vgl. nachfolgende Kapitel). Voraussetzung jeder statistischen Auswertung ist eine angenäherte Normalverteilung der Meßwerte. Diese liegt im vorliegenden Zahlenmaterial, wie vom Computer des Rechenzentrums ermittelt, bei Transformierung der Meßwerte in Logarithmen vor. Deshalb wurden die Meßwerte in Logarithmen zur Basis 10 umgerechnet. Danach wurden die transformierten Meßwerte auf Lochkarten gestanzt.

4. Vergleich der Keimflora von unbehandelten Psoriatikern und Gesunden (Kollektive C und D)

4.1. Korrelationen zwischen den einzelnen Keimarten

Es wurden mit Hilfe des Computerprogrammes BMDP 3 D des Rechenzentrums Großhadern Korrelationen des gemeinsamen Auftretens der verschiedenen Keimarten auf der Haut errechnet. Hierbei fanden neben den lipophilen und den anaeroben Diphtheroiden auch die von F. Hertrich untersuchten Keime (Staphylococcus epidermidis und auf Blutagar gewachsene Diphtheroide) Berücksichtigung.

Die auf Blutagar gewachsenen Diphtheroiden werden zur Unterscheidung von den lipophilen Korynebakterien in Anlehnung an Aly, Maibach, Mandel (2) von jetzt an als nicht-lipophile Korynebakterien bezeichnet.
Um die Ergebnisse übersichtlicher darstellen zu können, werden einige Symbole eingeführt:

K1 = Staphylococcus epidermidis
K2 = lipophile Korynebakterien
K3 = nicht-lipophile Korynebakterien
K4 = anaerobe Propionibakterien

Es fanden sich folgende Korrelationen:

a) auf der befallenen Haut der Psoriatiker

K1/K2 = 0,2 (S. epidermidis und lipophile Korynebakterien)
K1/K4 = 0,34 (S. epidermidis und Propionibakterien)
K2/K3 = 0,27 (lipophile und nicht-lipophile Korynebakterien)

b) auf der nicht befallenen Haut der Psoriatiker

K1/K2 = 0,26 (S. epidermidis und lipophile Korynebakterien)
K1/K4 = 0,47 (S. epidermidis und Propionibakterien)
K2/K3 = 0,3 (lipophile und nicht-lipophile Korynebakterien)

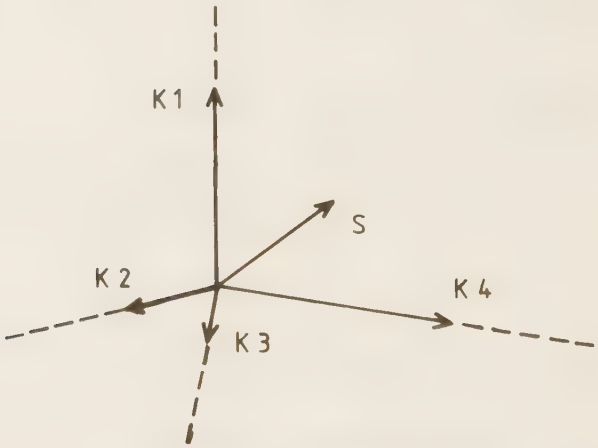
c) auf der Haut der gesunden Kontrollpersonen

K1/K4 = 0,28 (S. epidermidis und Propionibakterien)
K2/K4 = 0,27 (lipophile Korynebakterien und Propionibakterien)

Erläuterung:
Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß für die Straffheit des wechselseitigen Zusammenhangs zwischen zwei gemessenen Größen. Ist er Null, dann besteht kein Zusammenhang, ist er eins, dann besteht ein streng linearer Zusammenhang. In dieser Untersuchung bedeuten die oben aufgeführten Korrelationen, daß die genannten Keime eine gewisse Tendenz aufweisen, gemeinsam auf der Haut aufzutreten. Die nicht aufgeführten Kombinationen, z. B. K1/K3, waren mit Werten um Null miteinander korreliert und haben deshalb keine Bedeutung.

4.2. Vergleich der Keimspektren

Hierzu wurde ebenfalls mittels des Computerprogramms BMDP 3 D des Rechenzentrums Großhadern der sog. Hotelling T Square-Test gerechnet. Auch dafür wurden die oben genannten vier Keimarten verwendet. Zur Veranschaulichung diene ein Modell:



Graphik 1: Vektormodell des Hotelling T Square-Tests

Dabei wird in einem vierdimensionalen Koordinatensystem jeder Keimart K1, K2, K3 und K4 eine Koordinatenachse zugeordnet. Dadurch liegt die Vektorrichtung der Einzelvektoren K1 bis K4 fest. Die Länge jedes Einzelvektors ergibt sich aus dem zahlenmäßigen Vorkommen der einzelnen Keimarten auf der Haut. Exakt handelt es sich dabei um den Mittelwert aus der Summe der Logarithmen der Einzelmeßwerte. Die Vektoren der einzelnen Keimarten K1 bis K4 werden nun nach den Prinzipien der Vektorrechnung addiert und ergeben den Summenvektor S.
Vom Computer wird für jede untersuchte Hautstelle, also für befallene Psoriatikerhaut, unbefallene Psoriatikerhaut und die Kontrollhaut Gesunder, ein Summenvektor S in der beschriebenen Weise errechnet, und die drei Summenvektoren werden dann miteinander verglichen.

Es werden folgende Hypothesen getestet:

Nullhypothese: Es besteht kein Unterschied zwischen den errechneten Summenvektoren

Alternativhypothese: Es besteht ein Unterschied zwischen den errechneten Summenvektoren

Ergebnis:

Beim Vergleich der befallenen Psoriatikerhaut mit der Kontrollhaut sowie beim Vergleich der unbefallenen Psoriatikerhaut mit der Kontrollhaut ergibt sich jeweils, daß ein Unterschied besteht. Diese Unterschiede sind auf einem Niveau von 0% signifikant. Dagegen ergibt sich beim Vergleich der befallenen Psoriatikerhaut mit der unbefallenen, daß kein signifikanter Unterschied besteht. Das bedeutet also, daß das Keimspektrum psoriatischer Haut verschieden ist vom Keimspektrum gesunder Haut, daß aber offensichtlich zwischen klinisch befallener und unbefallener Haut des Psoriatikers hinsichtlich des Keimspektrums keine bedeutenden Unterschiede bestehen. Selbstverständlich sagen diese Ergebnisse nichts über das Verhalten einzelner Keimarten aus.

4.3. Beschreibender Vergleich der Keimdichte

4.3.1. Lipophile Korynebakterien

In der Tabelle 4 stehen die Mittelwerte der Keimzahlen, die Mittelwerte der Logarithmen und die Streubreite der Keimzahlen. In den Zeilen "lg K/cm^2" der Tabelle 4 stehen nicht die Logarithmen der eine Zeile höher stehenden Mittelwerte der Keimzahlen, sondern es wurden die Logarithmen der Einzelmeßwerte gebildet, aufaddiert und daraus wurde der Mittelwert der Logarithmen errechnet, da nur dieser für statistische Berechnungen verwendet werden kann. (Das gilt auch für alle folgenden Tabellen.)

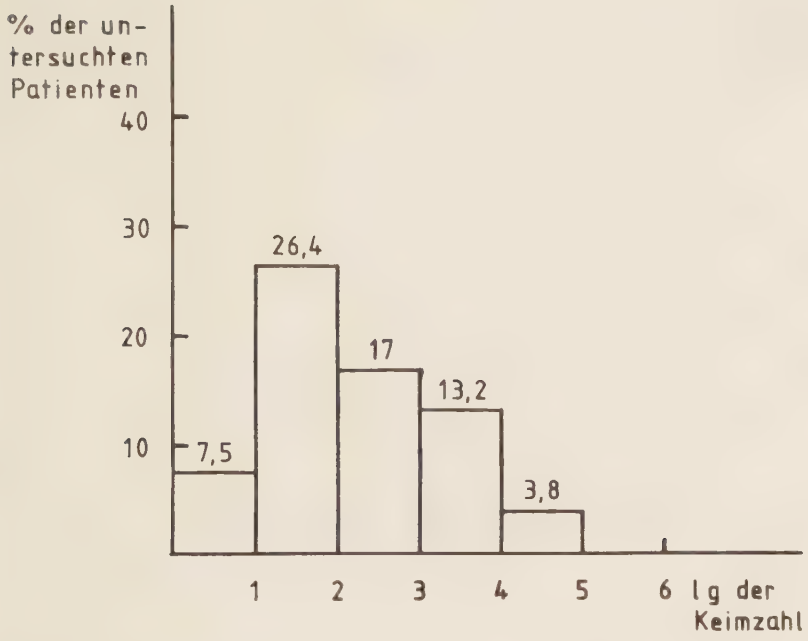
Die Notwendigkeit dieses Vorgehens wird aus dem hohen Mittelwert der Keimzahlen auf C-unbefallener Stelle von 4278 Keimen pro cm^2 ersichtlich (vgl. Tabelle 4), der eine höhere Keimzahl als auf C-befallener Stelle vortäuscht. Diese hohe Keimzahl wird durch einen einzigen Ausreißer der Meßwerte von 210526 Keimen pro cm^2 bestimmt, und erst die Berechnung des

Mittelwerts der Logarithmen zeigt die wahren Verhältnisse auf, nämlich eine durchschnittlich höhere Keimzahl auf der befallenen Stelle.

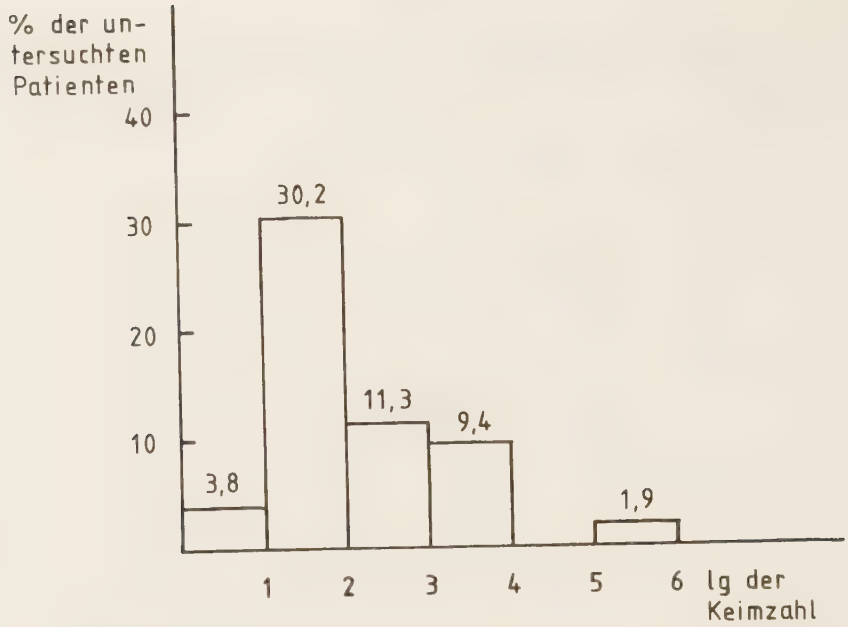
		Mittelwert	Maximum	Minimum
C-befallene Stelle	Keimzahl K/cm^2	2328	49474	0
	$lg\ K/cm^2$	1,5		
C-unbefallene Stelle	Keimzahl K/cm^2	4278	210526	0
	$lg\ K/cm^2$	1,13		
D-Kontrolle	Keimzahl K/cm^2	303	11421	0
	$lg\ K/cm^2$	0,72		

Tabelle 4: Keimdichte der lipophilen Korynebakterien auf der Haut von Psoriatikern (C) und Gesunden (D)

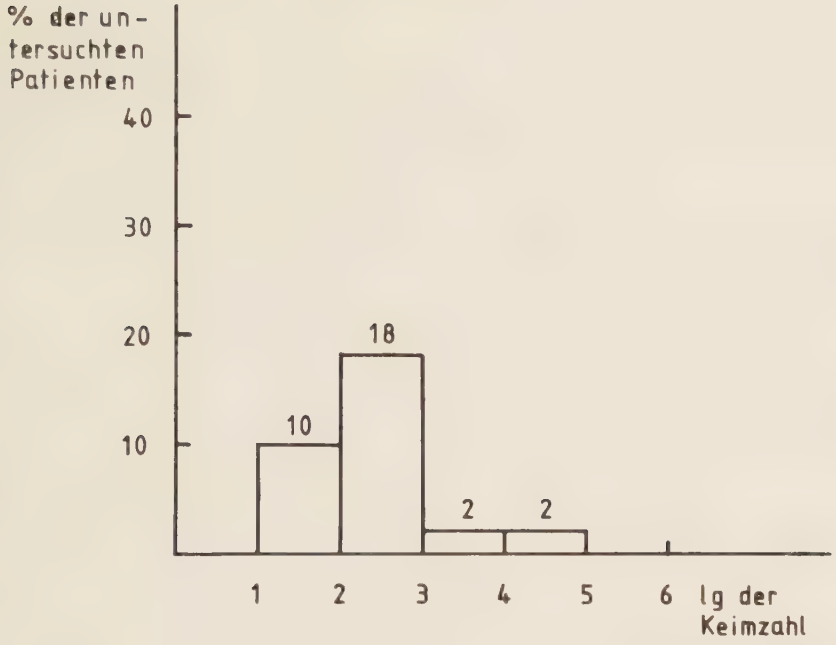
Zur Veranschaulichung der statistischen Verteilung der Keimzahlen wurden die Einzelmeßwerte in Klassen eingeteilt, und die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Klassen wurde in Prozent der untersuchten Patienten dargestellt (Histogramme 6 bis 8). Zu beachten ist dabei einerseits die Verwendung der Logarithmen der Einzelmeßwerte auf der Abszisse der Histogramme und andererseits, daß die Summe der Prozentzahlen nie 100 ergeben kann, da sich bei einem gewissen Prozentsatz der Probanden keine lipophilen Korynebakterien auf der Haut finden.



Histogramm 6: C-befallene Stelle
Häufigkeitsverteilung des Auftretens der lipophilen Korynebakterien auf der befallenen Haut der Psoriatiker (bei 32,1 % der Probanden waren keine lipophilen Korynebakterien vorhanden)



Histogramm 7: C-unbefallene Stelle
Häufigkeitsverteilung des Auftretens der lipophilen Korynebakterien auf der unbefallenen Haut der Psoriatiker (bei 43,4 % der Probanden waren keine lipophilen Korynebakterien vorhanden)



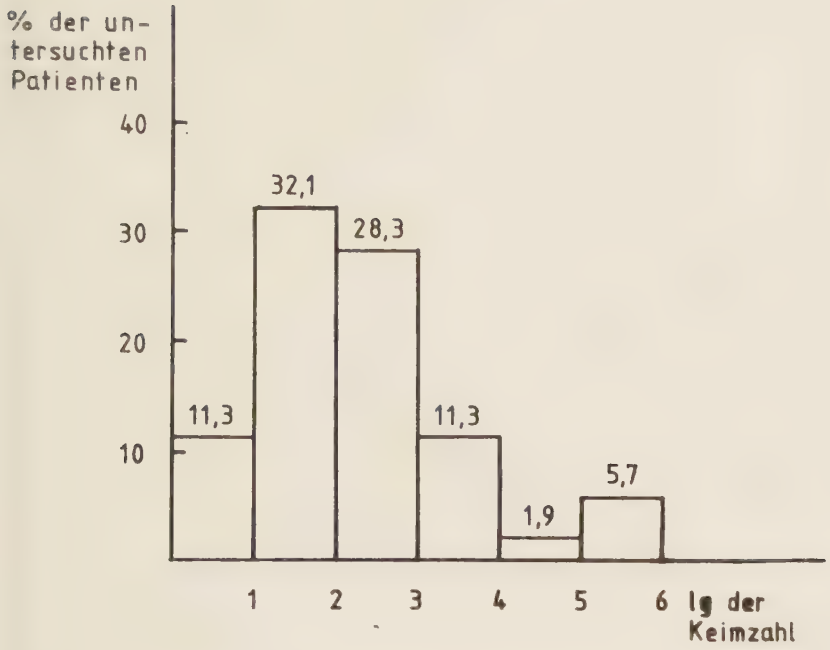
Histogramm 8: D-Kontrolle
Häufigkeitsverteilung des Auftretens der lipophilen Korynebakterien auf der Haut gesunder Personen (bei 68 % der Probanden fanden sich keine lipophilen Korynebakterien)

4.3.2. Anaerobe Propionibakterien

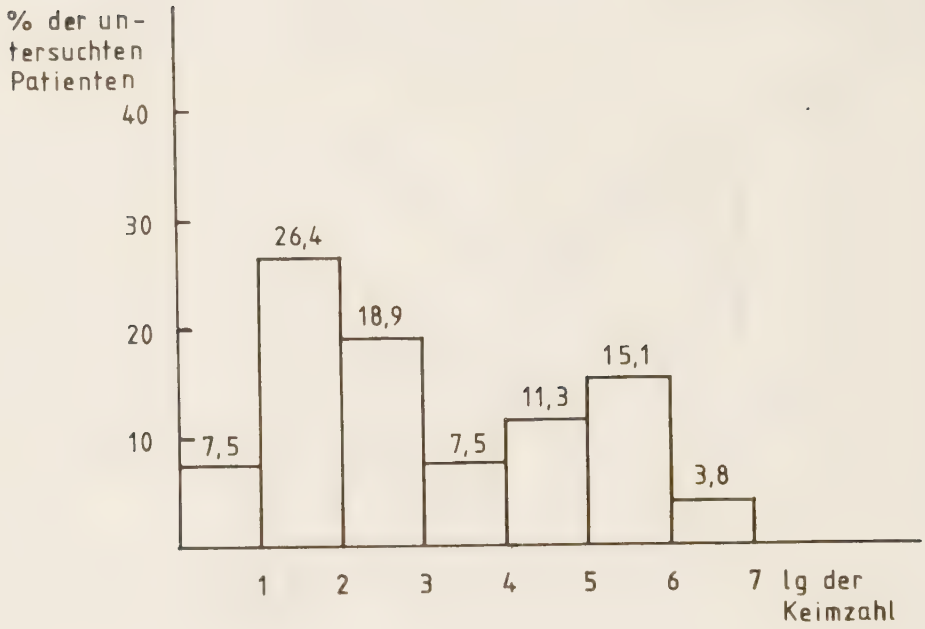
Mittelwerte, Streubreite und Häufigkeitsverteilung sind aus der Tabelle und den Histogrammen zu entnehmen.

		Mittelwert	Maximum	Minimum
C-befallene Stelle	Keimzahl K/cm^2	22164	721053	0
	$lg\ K/cm^2$	2,1		
C-unbefallene Stelle	Keimzahl K/cm^2	135552	3147368	0
	$lg\ K/cm^2$	2,72		
D-Kontrolle	Keimzahl K/cm^2	718998	8073684	0
	$lg\ K/cm^2$	4,8		

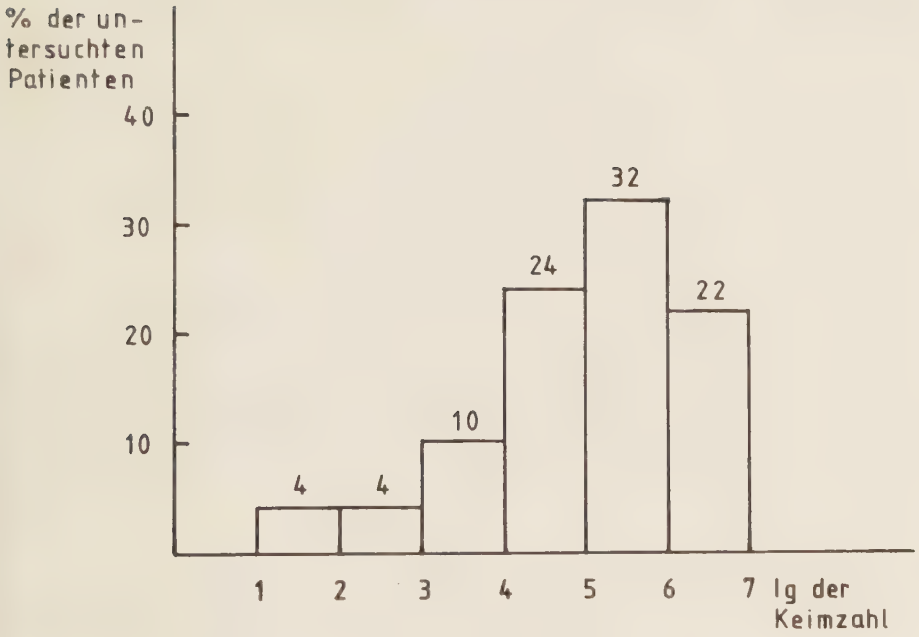
Tabelle 5: Keimdichte der Propionibakterien auf der Haut von Psoriatikern (C) und Gesunden (D)



Histogramm 9: C-befallene Stelle
Häufigkeitsverteilung des Auftretens der Propionibakterien auf der befallenen Haut der Psoriatiker (bei 7,5 % der Probanden waren keine Propionibakterien festzustellen)



Histogramm 10: C-unbefallene Stelle
Häufigkeitsverteilung des Auftretens der Propionibakterien auf der unbefallenen Haut der Psoriatiker (bei 7,5 % der Probanden fanden sich keine Propionibakterien)



Histogramm 11: D-Kontrolle
Häufigkeitsverteilung des Auftretens der Propionibakterien auf der Haut Gesunder (bei 4 % der Probanden fanden sich keine Propionibakterien)

4.4. Statistische Testung der Ergebnisse von 4.3.

Mit Hilfe des sog. Dunnet-Tests (11) wird untersucht, ob die im letzten Abschnitt dargestellten Keimzahlen bei Psoriatikern und Gesunden signifikant unterschiedlich sind.
Beim Dunnet-Test handelt es sich um einen modifizierten T-Test zum Vergleich zweier Stichproben mit der gleichen Kontrolle, in diesem Fall werden die befallene und die unbefallene Haut der Psoriatiker jeweils mit der Haut Gesunder verglichen. Auf den Vergleich der befallenen Haut mit der unbefallenen Haut des Psoriatikers muß im Interesse der Testhärte verzichtet werden, außerdem ist dieser Vergleich in der späteren Auswertung der Kollektive A und B mitenthalten. Die Berechnung erfolgt für die lipophilen und die anaeroben Diphtheroiden getrennt, und es werden jeweils die Logarithmen der Keimzahlen verwendet. Da für diesen Test im Rechenzentrum Großhadern kein Computerprogramm existiert, muß er von Hand gerechnet werden.

4.4.1. Formulierung der getesteten Hypothesen

Nullhypothese: Es besteht für einen bestimmten Keim hinsichtlich der Keimzahl pro cm^2 Hautoberfläche <u>kein</u> Unterschied zwischen Prüfgruppe und Kontrollgruppe.

Alternativhypothese: Es besteht für einen bestimmten Keim hinsichtlich der Keimzahl pro cm^2 Hautoberfläche <u>ein</u> Unterschied zwischen Prüfgruppe und Kontrollgruppe.

4.4.2. Darstellung des Tests

Erklärung der verwendeten Symbole:

n_0 = Fallzahl der Kontrollgruppe (50)
$n_{1,2}$ = Fallzahl der Prüfgruppe (53)
$\bar{x}_0$ = Mittelwert der Kontrollgruppe
$\bar{x}_1$ = Mittelwert der Prüfgruppe Psoriatiker, befallene Stelle
$\bar{x}_2$ = Mittelwert der Prüfgruppe Psoriatiker, unbefallene Stelle
($\bar{x}_0$, $\bar{x}_1$, $\bar{x}_2$ werden den Tabellen 4 und 5 entnommen)

s^2 = MAQ_{error} (mittleres Abweichungsquadrat der Fehler, dieser Wert wurde jeweils vom Computer errechnet)

$\bar{d}_1 = \bar{x}_1 - \bar{x}_0$

$\bar{d}_2 = \bar{x}_2 - \bar{x}_0$

$s^2_{\bar{d}} = s^2 \left(\frac{1}{n_0} + \frac{1}{n_{1,2}} \right)$

$s_{\bar{d}} = s\sqrt{\frac{1}{n_0} + \frac{1}{n_{1,2}}}$

daraus Bildung von $\frac{\bar{d}_{1,2}}{s_{\bar{d}}}$, das ist der Testkoeffizient, der mit dem aus den Tabellen von Dunnet entnommenen Testwert entsprechend den 11 Freiheitsgraden bei dieser Konstellation (3 Testgruppen und 4 statistisch verwertbare Keimarten) verglichen werden muß.

Berechnung:

a) für lipophile Korynebakterien

$\bar{x}_0 = 0{,}7214$

$\bar{x}_1 = 1{,}5$

$\bar{x}_2 = 1{,}1341$

$s^2 = 1{,}5979$

$\bar{d}_1 = 0{,}7786$

$\bar{d}_2 = 0{,}4127$

$s_{\bar{d}} = 0{,}2492$

$\frac{\bar{d}_1}{s_{\bar{d}}} = \underline{3{,}124}$

$\frac{\bar{d}_2}{s_{\bar{d}}} = \underline{1{,}656}$

b) für Propionibakterien

$\bar{x}_0 = 4{,}8012$

$\bar{x}_1 = 2{,}1013$

$\bar{x}_2 = 2{,}7204$

$s^2 = 2{,}6447$

$\bar{d}_1 = -2{,}6999$

$\bar{d}_2 = -2{,}0808$

$s_{\bar{d}} = 0{,}3206$

$\frac{\bar{d}_1}{s_{\bar{d}}} = \underline{-8{,}42}$

$\frac{\bar{d}_2}{s_{\bar{d}}} = \underline{-6{,}48}$

Testwert T, entnommen aus der Tabelle von C. W. Dunnet:

$T = \underline{2{,}53}$

Ein signifikanter Unterschied zwischen Prüfgruppe und Kontrollgruppe auf einem Niveau von 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit besteht für den Fall, daß

$$\left| \frac{\bar{d}_{1,2}}{s_{\bar{d}}} \right| > T$$

4.4.3. Darstellung der Ergebnisse

Es ergeben sich folgende signifikante Unterschiede:

a) lipophile Korynebakterien:
beim Vergleich befallene Psoriatikerhaut/Kontrollhaut

	befallene Stelle	Kontrolle
Mittelwert lg K/cm^2	1,5	0,72
≙ Keime pro cm^2	32	5

b) Propionibakterien:
beim Vergleich befallene Psoriatikerhaut/Kontrollhaut
beim Vergleich unbefallene Psoriatikerhaut/Kontrollhaut

	befallene Stelle	unbefallene Stelle	Kontrolle
Mittelwert lg K/cm^2	2,1	2,72	4,8
≙ K/cm^2	126	525	63096

Aus obigen Aufstellungen lassen sich in etwa zu erwartende Verhältnisse der Keimzahlen auf den verschiedenen Stellen entnehmen. Auf befallener Psoriatikerhaut befinden sich ca. sechsmal soviele lipophile Korynebakterien und 1/500 der Anzahl an Propionibakterien wie auf der Haut Gesunder; auf unbefallener Psoriatikerhaut sind 1/100 der Zahl an Propionibakterien im Vergleich zur Haut Gesunder. (Diese Verhältnisse sind natürlich nicht signifikant.)

5. Keimzahlen unter Therapie

Gruppe A: PUVA-Therapie
Gruppe B: Therapie nach Farber

5.1. Entwicklung der Gesamtkeimdichte

Die Gesamtkeimdichte setzt sich zusammen aus Keimdichten von Staphylococcus epidermidis, nicht-lipophilen Korynebakterien, lipophilen Korynebakterien und Propionibakterien, d. h. die Meßwerte von F. Hertrich werden mitverwendet.

5.1.1. Beschreibung der Ergebnisse

Die Mittelwerte der Gesamtkeimdichten zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten sind der nachstehenden Tabelle zu entnehmen. Da diese Mittelwerte durch einzelne Ausreißer unter den Meßwerten stark bestimmt werden und deshalb nur bedingt etwas über Tendenzen der Entwicklung der Keimdichten aussagen, sind zusätzlich die Mittelwerte der addierten Logarithmen der Einzelmeßwerte angegeben. Diese werden auch den Graphiken und der später dargestellten statistischen Berechnung zugrundegelegt.

	Befallene Stelle		Unbefallene Stelle	
	Mittelwert K/cm^2	Mittelwert $lg\ K/cm^2$	Mittelwert K/cm^2	Mittelwert $lg\ K/cm^2$
Gruppe A t1(0.Tag)	69828	1,7266	437068	1,8669
Gruppe A t2(8.Tag)	59593	1,5149	289485	1,7697
Gruppe A t3(15.Tag)	40318	1,5245	425615	1,6913
Gruppe B t1(0.Tag)	7937	1,7861	23771	1,5849
Gruppe B t2(8.Tag)	35927	1,0281	78359	1,4931
Gruppe B t3(15.Tag)	42552	1,2756	136926	1,2146

Tabelle 6: Entwicklung der Gesamtkeimdichte unter Therapie mit PUVA (Gruppe A) bzw. nach Farber (Gruppe B)

Graphische Darstellung der Ergebnisse:

Es werden folgende Symbole verwendet:

t1 = vor Therapiebeginn

t2 = 7 Tage nach Therapiebeginn

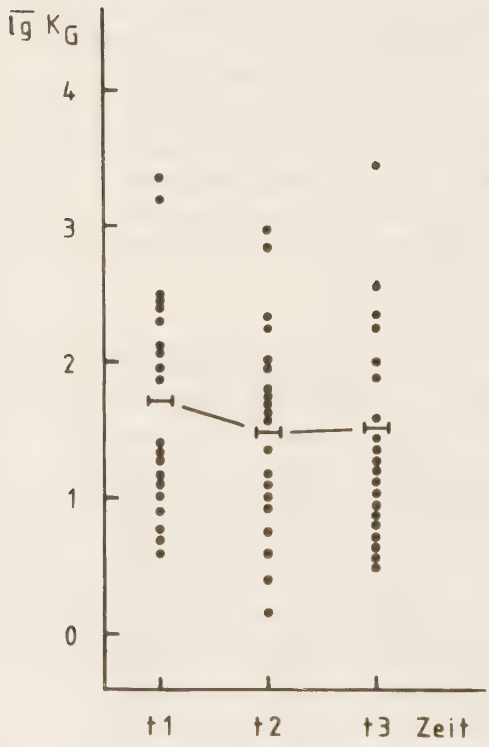
t3 = 14 Tage nach Therapiebeginn

$\overline{lg}\ K_G$ = Mittelwert der addierten Logarithmen der Einzelkeimdichten der Patienten

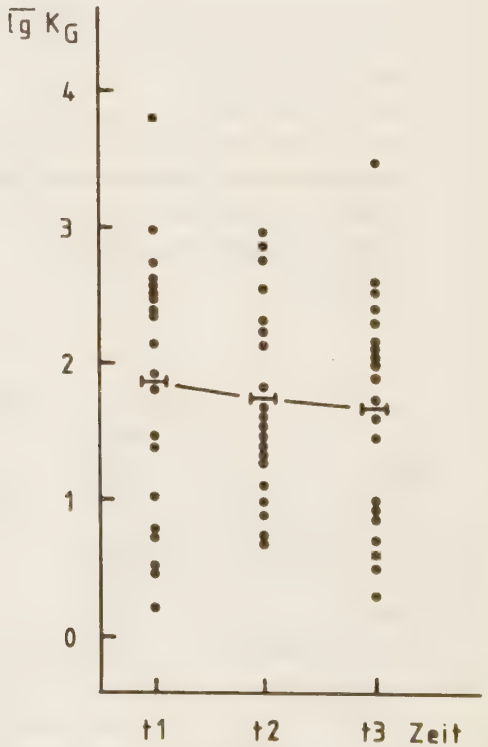
● = Mittelwert jedes einzelnen Patienten

⊥ = Mittelwert aller Patienten

Gruppe A:

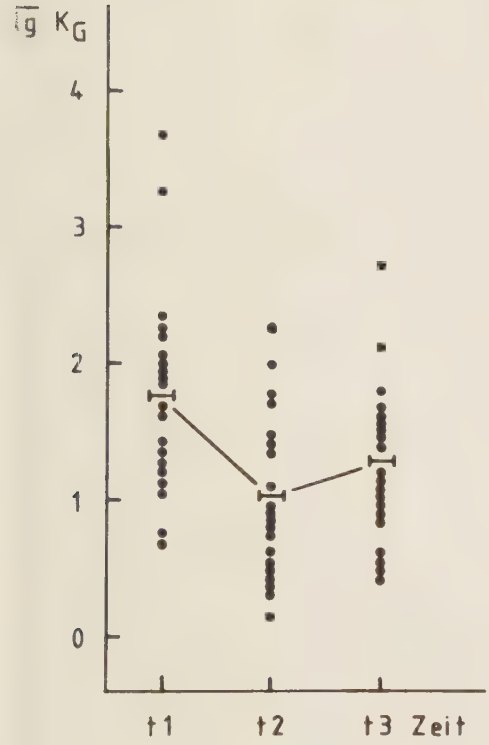


Graphik 2:
Entwicklung der Gesamtkeimdichte unter PUVA-Therapie auf der befallenen Stelle

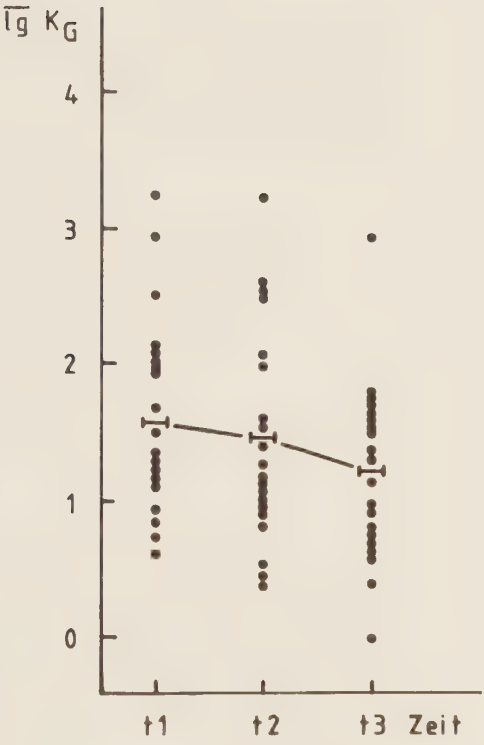


Graphik 3:
Entwicklung der Gesamtkeimdichte unter PUVA-Therapie auf der unbefallenen Stelle

Gruppe B:



Graphik 4:
Entwicklung der Gesamtkeimdichte unter Farber-Therapie auf der befallenen Stelle



Graphik 5:
Entwicklung der Gesamtkeimdichte unter Farber-Therapie auf der unbefallenen Stelle

5.1.2. Statistische Testung der Ergebnisse

Die im letzten Abschnitt dargestellten Ergebnisse wurden im Rechenzentrum Großhadern mit Hilfe der vierfachen Varianzanalyse BMDP 2 V untersucht. Dazu wurden die Logarithmen der Keimzahlen als Meßparameter verwendet.

Getestete Variable:

- 2 Gruppen (Kollektive A und B)
- 4 Keimarten (K1, K2, K3, K4)
- 2 Hautstellen (befallene und unbefallene Haut)
- 3 Zeitpunkte (t1, t2, t3)

Untersucht wurden dabei Einzeleffekte (z. B. Gruppeneffekt: dabei werden sämtliche Keimzahlen der Gruppe A, also alle 4 Keimarten auf der befallenen und der unbefallenen Hautstelle an allen 3 Zeitpunkten bei allen 20 Patienten addiert, diese Summe wird dann durch 4x2x3x20 = 480 dividiert und der so gewonnene Koeffizient wird dann mit einem auf die gleiche Weise aus der Gruppe B errechneten Koeffizienten verglichen) und Wechselwirkungseffekte (z. B. Zeit-Hautstellen-Effekt, d. h. liegt zwischen befallener und unbefallener Haut ein Unterschied in der zeitlichen Entwicklung der Keimdichten vor?). Alle untersuchten Effekte wurden ab einem Niveau von 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit als signifikant gewertet. Zur anschaulicheren graphischen Darstellung wurden die Mittelwerte der Logarithmen der Keimzahlen pro cm^2 wieder rückgerechnet in Keimzahlen pro cm^2. Dabei handelt es sich um Kunstprodukte, die gut geeignet sind, zeitliche Änderungen der Keimzahlen oder relative Unterschiede zwischen den Gruppen oder Hautstellen auszudrücken, die jedoch nichts aussagen über die absolute Zahl der auf der Haut vorhandenen Keime. (Bezüglich der absoluten Zahlen sei auf den Abschnitt 4.3. verwiesen.)

Ergebnisse:

Gruppeneffekt:

	Mittelwert lg K	≙	Keime/cm^2
Gruppe A	1,6823	≙	48
Gruppe B	1,3970	≙	25

Es besteht kein signifikanter Unterschied der Gesamtkeimdichte gemittelt über alle übrigen Variablen zwischen Gruppe A und B, d. h. die oben sichtbare Differenz der Mittelwerte ist zu gering.

Keimeffekt:
Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Keimdichten der verschiedenen Keimarten (K1 bis K4) gemittelt über die anderen Variablen auf einem Niveau von 0 % Irrtumswahrscheinlichkeit. Dies ist eigentlich selbstverständlich, da es lediglich bedeutet, daß die vier Keimarten in unterschiedlicher Zahl auf der Haut vorhanden sind.

Hautstelleneffekt:

	Mittelwert	lg K ≙	Keime/cm^2
Befallene Stelle	1,476	≙	30
Unbefallene Stelle	1,6034	≙	40

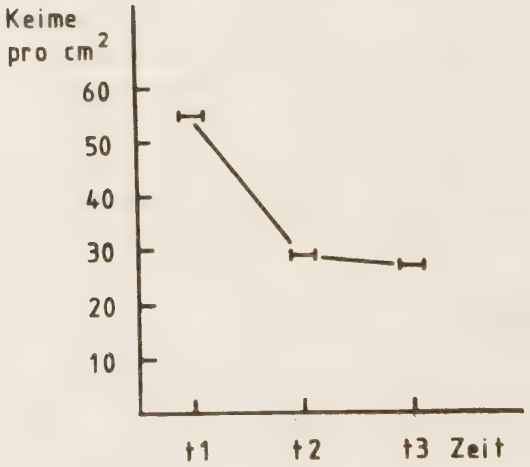
Auf befallener und unbefallener Haut liegen gemittelt über die anderen Variablen keine signifikant unterschiedlichen Keimdichten vor.

Hautstellen-Keim-Effekt:
Dieser Effekt ist auf dem 0 % Niveau signifikant!
Nachdem die Zahlen der einzelnen Keimarten auf der Haut unterschiedlich sind (vgl. Keimeffekt), jedoch die Gesamtkeimdichte auf befallener und unbefallener Haut des Psoriatikers keinen signifikanten Unterschied aufweist (vgl. Hautstelleneffekt), bedeutet der signifikante Hautstellen-Keim-Effekt, daß bei einzelnen Keimarten zwischen befallener und unbefallener Haut signifikante Unterschiede bestehen. Es läßt sich hieraus aber nicht ablesen, bei welchen Keimarten solche Unterschiede vorhanden sind. Dieses Problem wird in der späteren Einzelauswertung der Keimarten angegangen.

Zeiteffekt:

	Mittelwert lg K	≙	Keime/cm^2
t1	1,7411	≙	55
t2	1,4571	≙	29
t3	1,4265	≙	27

Diese zeitliche Entwicklung ist signifikant auf einem Niveau von 0,5 % Irrtumswahrscheinlichkeit und bedeutet, daß die Gesamtkeimdichte unter Therapie abnimmt.

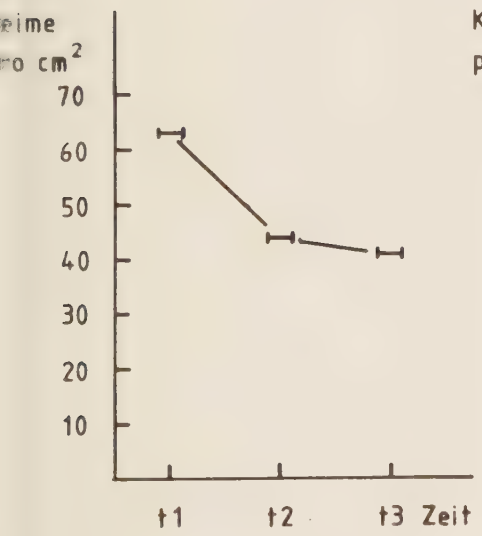


Graphik 6 :
Entwicklung der Gesamtkeimdichte in der Zeit unter Therapie

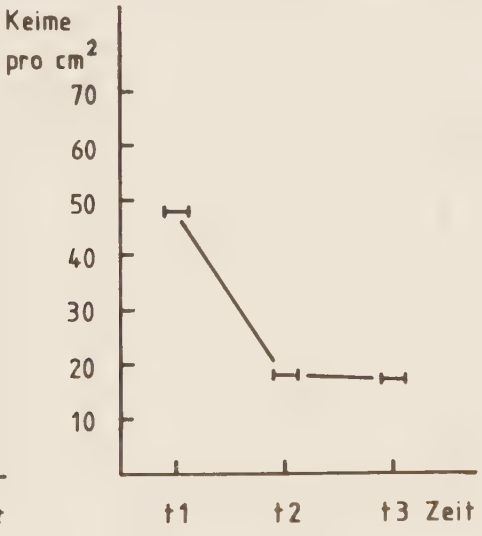
Zeit-Gruppen-Effekt:

	Gruppe A			Gruppe B		
	Mittelwert lg K	≙	Keime/cm^2	Mittelwert lg K	≙	Keime/cm^2
t1	1,7968	≙	63	1,6855	≙	48
t2	1,6423	≙	44	1,2606	≙	18
t3	1,6079	≙	41	1,2451	≙	17

Zwischen den beiden Gruppen A und B besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der zeitlichen Entwicklung der Gesamtkeimdichte (gemittelt über beide Hautstellen), d. h. die Abnahme der Keimdichte in der Zeit (vgl. Zeiteffekt) gilt für beide Therapieformen etwa gleichermaßen.



Graphik 7: Gruppe A
Entwicklung der Gesamtkeimdichte in der Zeit unter PUVA-Therapie

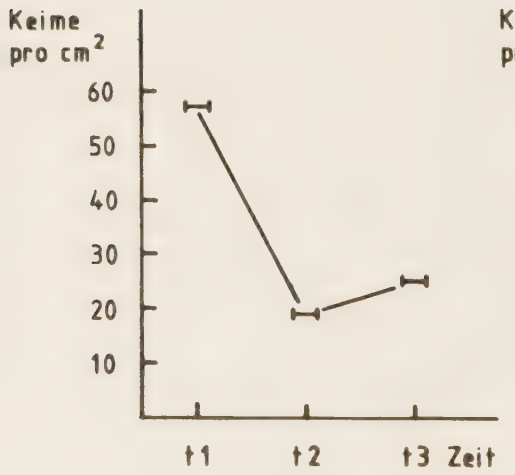


Graphik 8: Gruppe B
Entwicklung der Gesamtkeimdichte in der Zeit unter Farber-Therapie

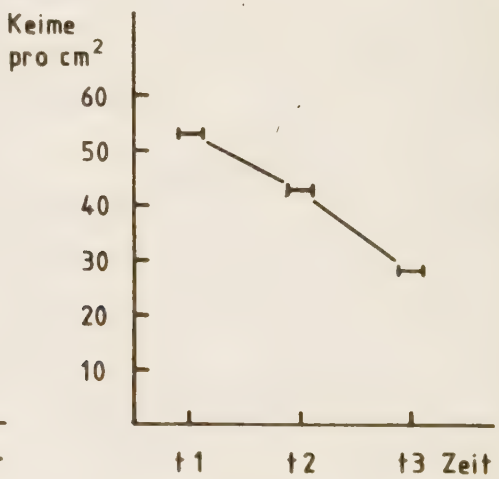
Zeit-Hautstellen-Effekt:

	Befallene Stelle			Unbefallene Stelle		
	Mittelwert lg K	≙	Keime/cm^2	Mittelwert lg K	≙	Keime/cm^2
t1	1,7564	≙	57	1,7259	≙	53
t2	1,2715	≙	19	1,6314	≙	43
t3	1,4001	≙	25	1,4529	≙	28

Es besteht eine signifikante Differenz auf einem Niveau von 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit.
Während die Gesamtkeimdichte auf befallener und unbefallener Haut keinen wesentlichen Unterschied aufweist (vgl. Hautstelleneffekt), bedeutet der signifikante Zeit-Hautstellen-Effekt, daß sich die Keimdichten auf den beiden Hautstellen in ihrer zeitlichen Entwicklung verschieden verhalten.



Graphik 9:
Entwicklung der Gesamtkeimdichte in der Zeit unter Therapie auf der befallenen Stelle



Graphik 10:
Entwicklung der Gesamtkeimdichte in der Zeit unter Therapie auf der unbefallenen Stelle

Die Keimdichte nimmt also auf der befallenen Hautstelle zunächst kräftig ab, um in der zweiten Behandlungswoche wieder leicht zuzunehmen. Dagegen sinkt die Keimdichte auf der unbefallenen Hautstelle kontinuierlich.

5.2. Verhalten der lipophilen Korynebakterien unter Therapie

5.2.1. Beschreibung der Ergebnisse

Die Mittelwerte der Keimzahlen und die Mittelwerte der Logarithmen der Keimzahlen sind in Tabelle 7 aufgeführt.

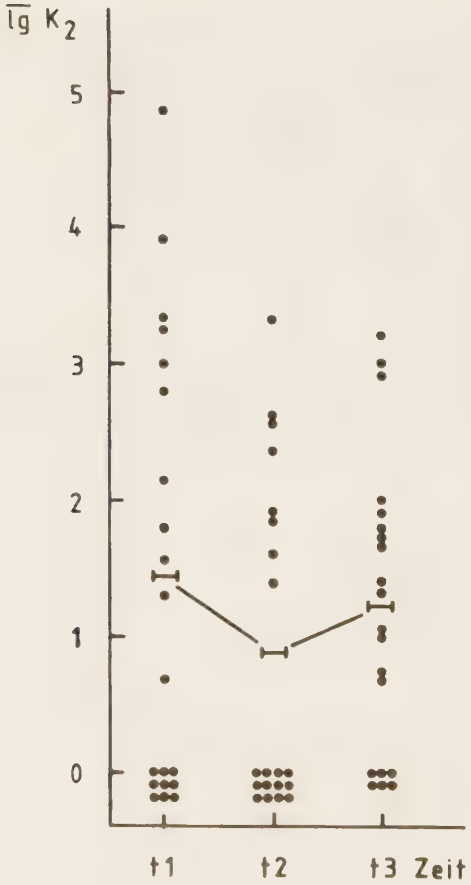
	Befallene Stelle		Unbefallene Stelle	
	Mittelwert K/cm^2	Mittelwert $lg\ K/cm^2$	Mittelwert K/cm^2	Mittelwert $lg\ K/cm^2$
t1(0.Tag)	4410	1,432	299	0,861
Gruppe A t2(8.Tag)	169	0,8835	68	0,82
t3(15.Tag)	195	1,2245	34	0,6745
t1(0.Tag)	3038	1,863	496	1,373
Gruppe B t2(8.Tag)	129	0,559	429	1,21
t3(15.Tag)	74	0,862	4	0,276

Tabelle 7: Entwicklung der Keimdichten der lipophilen Korynebakterien unter Therapie der Psoriasis mit PUVA (Gruppe A) bzw. nach Farber (Gruppe B)

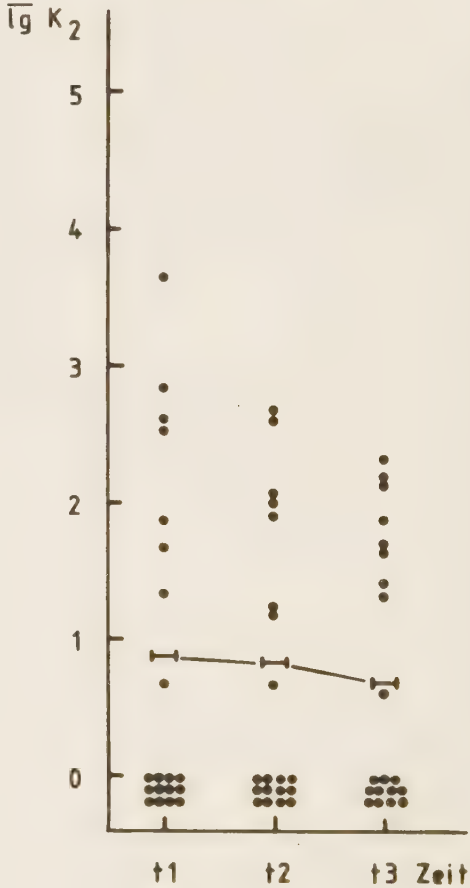
Graphische Darstellung der Ergebnisse:

Hierzu wird wieder der Mittelwert der addierten Logarithmen der Einzelkeimdichten aller Patienten verwendet, symbolisiert durch $\overline{lg}\ K_2$. Zusätzlich als Kreise angegeben sind die Logarithmen der Keimdichten der einzelnen Patienten.

Gruppe A:

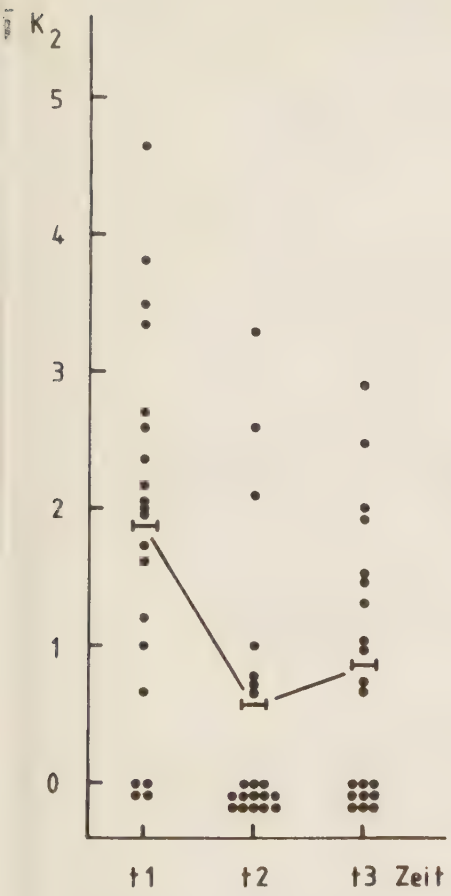


Graphik 11:
Entwicklung der Keimdichte der lipophilen Korynebakterien unter PUVA-Therapie auf der befallenen Haut

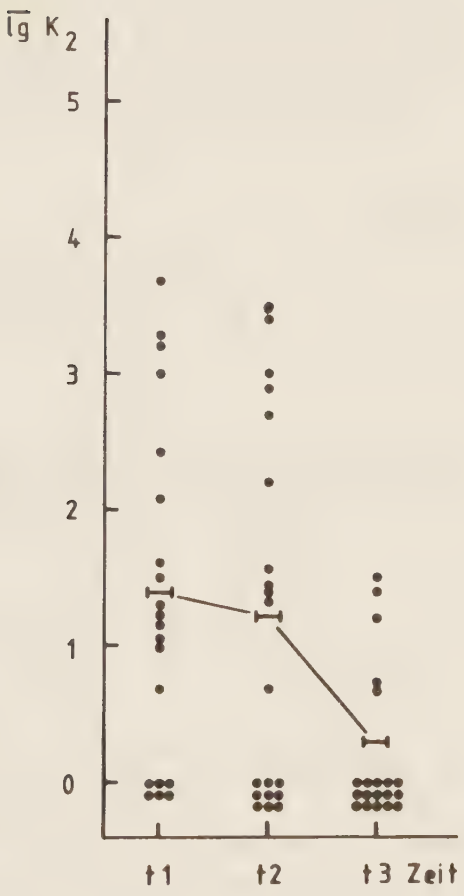


Graphik 12:
Entwicklung der Keimdichte der lipophilen Korynebakterien unter PUVA-Therapie auf der unbefallenen Haut

Gruppe B:



Graphik 13:
Entwicklung der Keimdichte der lipophilen Korynebakterien unter Farber-Therapie auf der befallenen Haut



Graphik 14:
Entwicklung der Keimdichte der lipophilen Korynebakterien unter Farber-Therapie auf der unbefallenen Haut

5.2.2. Statistische Testung der Ergebnisse

Zur statistischen Untersuchung wurde mit Hilfe des Computers die dreifache Varianzanalyse BMDP 2 V durchgeführt. Es gelten alle unter 5.1.2. aufgeführten Vorbemerkungen, mit dem einzigen Unterschied, daß nur drei Variable getestet wurden:

- 2 Gruppen (Kollektive A und B)
- 2 Hautstellen (befallene und unbefallene Haut)
- 3 Zeitpunkte (t1, t2, t3)

Ergebnisse:

Gruppeneffekt:

	Mittelwert $\lg K_2$	$\triangleq$	Keime/cm^2
Gruppe A	0,9826	$\triangleq$	10
Gruppe B	1,0238	$\triangleq$	11

Dieser Unterschied der Keimdichte der lipophilen Korynebakterien (gemittelt über beide Hautstellen und die Zeit) zwischen Gruppe A und B ist nicht signifikant.

Hautstelleneffekt:

	Mittelwert $\lg K_2$	$\triangleq$	Keime/cm^2
Befallene Haut	1,1374	$\triangleq$	14
Unbefallene Haut	0,8691	$\triangleq$	7

Dieser Effekt ist signifikant auf einem Niveau von 4,4 % Irrtumswahrscheinlichkeit, d. h. auf der befallenen Haut des Psoriatikers sind signifikant mehr lipophile Korynebakterien vorhanden als auf der unbefallenen.
Die oben aufgeführten Zahlen sagen nichts aus über die absolute Keimzahl auf der Haut, wohl kann man aber daraus entnehmen, daß auf der befallenen Psoriatikerhaut etwa doppelt soviele lipophile Korynebakterien zu erwarten sind wie auf der unbefallenen. Dieses Zahlenverhältnis von 2 : 1 ist natürlich nicht signifikant.

Hautstellen-Gruppen-Effekt:

Zwischen Gruppe A und B besteht beim Vergleich von befallener und unbefallener Stelle kein signifikanter Unterschied der Keimdichte (gemittelt über die Zeit), d. h. die oben festgestellte Tatsache, die befallene Psoriatikerhaut beherberge

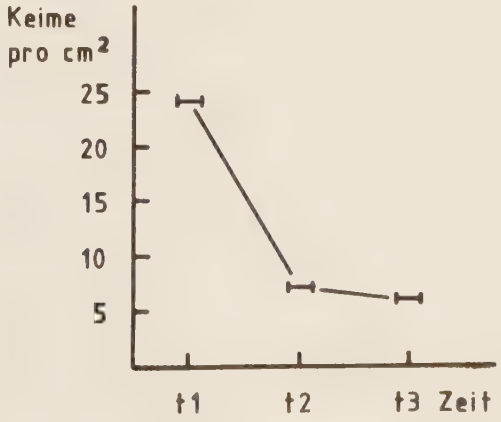
mehr lipophile Korynebakterien als die unbefallene, gilt für beide Behandlungsgruppen etwa gleichermaßen.

	Befallene Stelle Mittelwert $\lg K_2$	≙ Keime/cm²	Unbefallene Stelle Mittelwert $\lg K_2$	≙ Keime/cm²
Gruppe A	1,18	≙ 15	0,7852	≙ 6
Gruppe B	1,0947	≙ 12	0,953	≙ 9

Zeiteffekt:

	Mittelwert $\lg K_2$	≙ Keime/cm²
t1	1,3823	≙ 24
t2	0,8681	≙ 7
t3	0,7593	≙ 6

Die zeitliche Entwicklung der Keimdichten ist signifikant auf dem 0,3 % Niveau und bedeutet, daß die Dichte der lipophilen Korynebakterien (gemittelt über beide Behandlungsgruppen und Hautstellen) unter Therapie abnimmt.

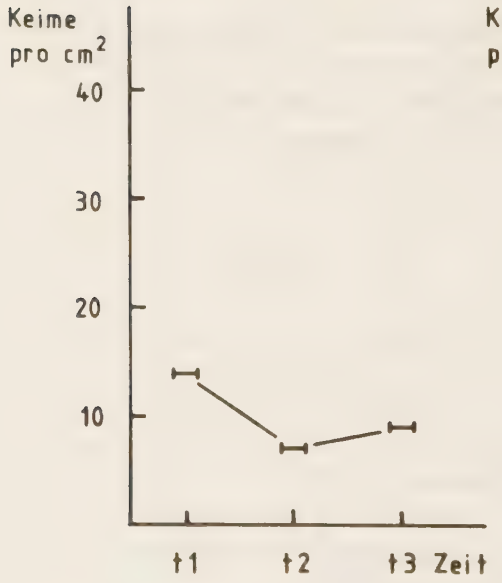


Graphik 15:
Entwicklung der Keimdichte der lipophilen Korynebakterien in der Zeit unter Therapie

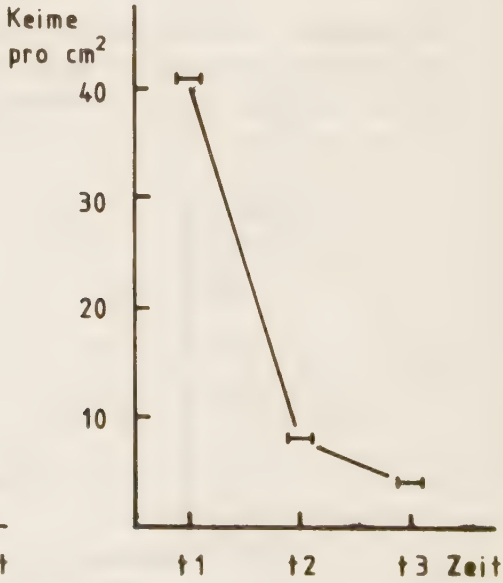
Zeit-Gruppen-Effekt:

	Gruppe A			Gruppe B		
	Mittelwert $\lg K_2$	≙	Keime/cm^2	Mittelwert $\lg K_2$	≙	Keime/cm^2
t1	1,1465	≙	14	1,618	≙	41
t2	0,8518	≙	7	0,8845	≙	8
t3	0,9495	≙	9	0,569	≙	4

Aus der obigen Aufstellung und aus den Graphiken 16 und 17 ist ein gewisser Unterschied im zeitlichen Verhalten der Keimdichten zwischen Gruppe A und Gruppe B ersichtlich, dieser ist aber nicht signifikant und hat deshalb keine Bedeutung.



Graphik 16: Gruppe A
Entwicklung der Keimdichte der lipophilen Korynebakterien in der Zeit unter PUVA-Therapie

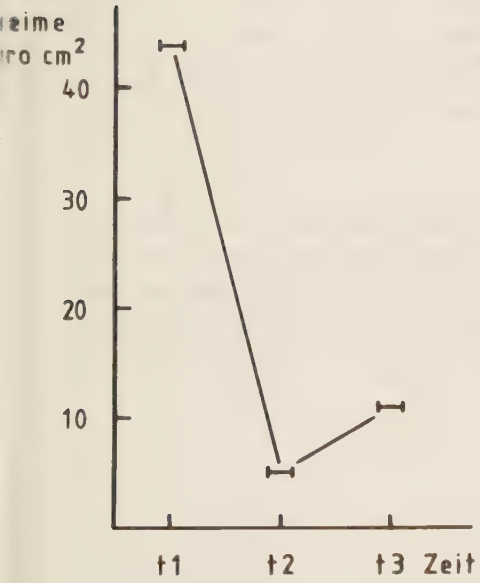


Graphik 17: Gruppe B
Entwicklung der Keimdichte der lipophilen Korynebakterien in der Zeit unter Farber-Therapie

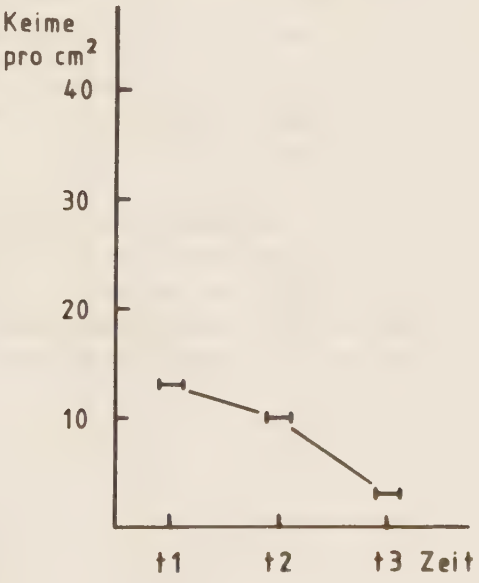
Zeit-Hautstellen-Effekt:

	Befallene Stelle Mittelwert lg K_2	≙	Keime/cm²	Unbefallene Stelle Mittelwert lg K_2	≙	Keime/cm²
t1	1,6475	≙	44	1,117	≙	13
t2	0,7213	≙	5	1,015	≙	10
t3	1,0433	≙	11	0,4753	≙	3

Es besteht ein signifikanter Unterschied auf einem Niveau von 0,6 % Irrtumswahrscheinlichkeit, d. h. die Keimdichten entwickeln sich auf befallener und unbefallener Hautstelle signifikant verschieden. Während die lipophilen Korynebakterien auf der befallenen Haut des Psoriatikers unter Therapie zunächst stark abnehmen, um dann wieder etwas anzusteigen, verringern sie sich auf der unbefallenen Haut annähernd kontinuierlich.



Graphik 18:
Entwicklung der Keimdichte der lipophilen Korynebakterien in der Zeit unter Therapie auf der befallenen Hautstelle



Graphik 19:
Entwicklung der Keimdichte der lipophilen Korynebakterien in der Zeit unter Therapie auf der unbefallenen Hautstelle

5.3. Verhalten der Propionibakterien unter Therapie

5.3.1. Beschreibung der Ergebnisse

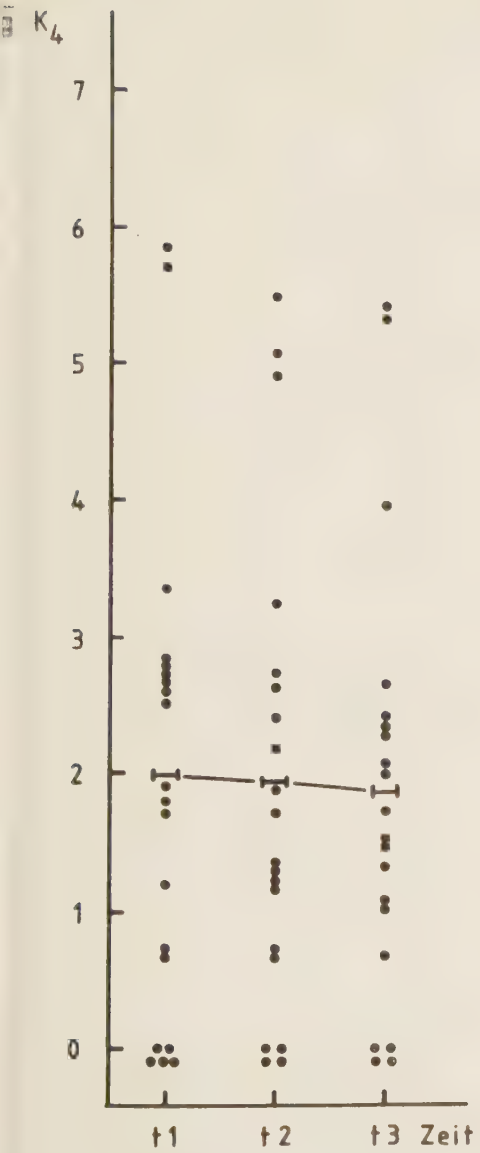
Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte der Keimzahlen/cm^2 und die Logarithmen der Mittelwerte der Keimzahlen/cm^2.

		Befallene Stelle		Unbefallene Stelle	
		Mittelwert K/cm^2	Mittelwert $lg\ K/cm^2$	Mittelwert K/cm^2	Mittelwert $lg\ K/cm^2$
Gruppe A	t1(0.Tag)	62662	1,976	428077	3,076
	t2(8.Tag)	26325	1,9395	277311	2,959
	t3(15.Tag)	23103	1,8685	404954	3,005
Gruppe B	t1(0.Tag)	956	1,6925	20736	2,2305
	t2(8.Tag)	33756	1,76	76416	2,5499
	t3(15.Tag)	40301	1,9935	134931	2,37

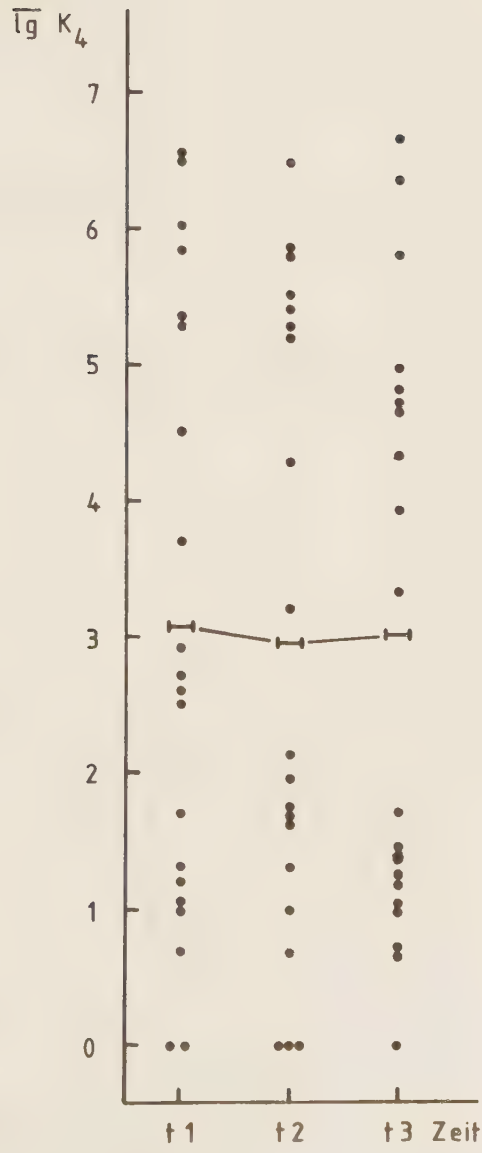
Tabelle 8: Entwicklung der Keimdichten der Propionibakterien unter Therapie der Psoriasis mit PUVA (Gruppe A) bzw. nach Farber (Gruppe B)

Bei der folgenden graphischen Darstellung der Ergebnisse wird wieder der Mittelwert der addierten Logarithmen der Einzelkeimdichten aller Patienten durch $\overline{lg}\ K_4$ symbolisiert. Zusätzlich sind die Logarithmen der Keimdichten der einzelnen Patienten als Kreise eingezeichnet.

Gruppe A:

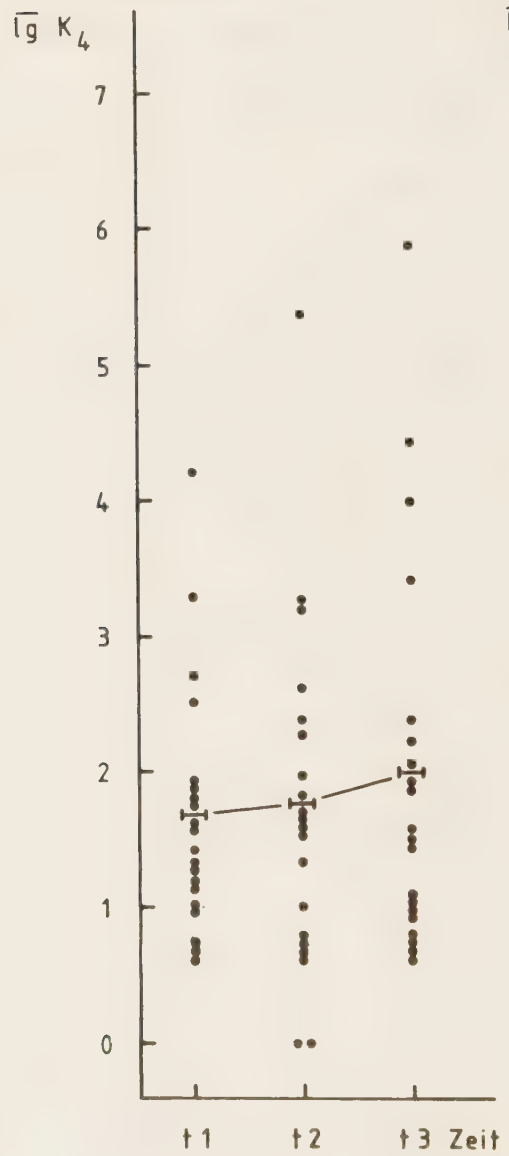


Graphik 20:
Keimdichte der Propionibakterien unter PUVA-Therapie auf der befallenen Haut

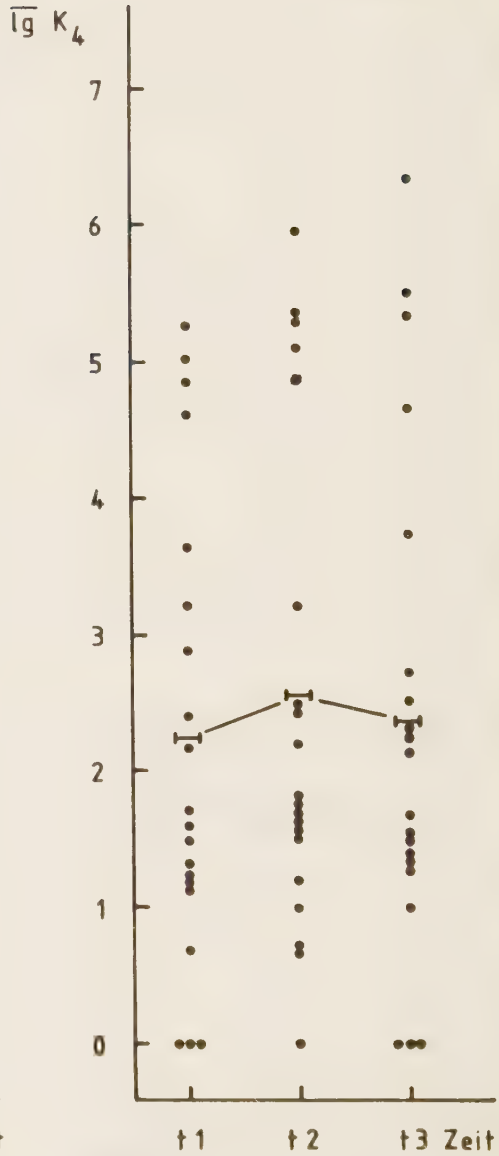


Graphik 21:
Keimdichte der Propionibakterien unter PUVA-Therapie auf der unbefallenen Haut

Gruppe B:



Graphik 22:
Keimdichte der Propionibakterien unter Farber-Therapie auf der befallenen Haut



Graphik 23:
Keimdichte der Propionibakterien unter Farber-Therapie auf der unbefallenen Haut

3.2. Statistische Testung der Ergebnisse

Auch für die Propionibakterien wurde die dreifache Varianzanalyse BMDP 2 V gerechnet, und es gelten alle unter 5.2.2. stehenden Vorbemerkungen.

Ergebnisse:

Gruppeneffekt:

	Mittelwert lg K_4	≙	Keime/cm^2
Gruppe A	2,4707	≙	296
Gruppe B	2,0994	≙	126

Diese Differenz in der Keimdichte der Propionibakterien zwischen Gruppe A und B (gemittelt über beide Hautstellen und die Zeit) ist nicht signifikant.

Hautstelleneffekt:

	Mittelwert lg K_4	≙	Keime/cm^2
Befallene Haut	1,8717	≙	74
Unbefallene Haut	2,6984	≙	499

Es liegt hier ein signifikanter Unterschied auf einem Niveau von 0 % Irrtumswahrscheinlichkeit vor, d. h. auf der unbefallenen Haut des Psoriatikers befinden sich signifikant mehr Propionibakterien als auf der befallenen Haut. Wie aus obigen Zahlen hervorgeht, kann man eine Relation von 6-7 : 1 erwarten.

Hautstellen-Gruppen-Effekt:

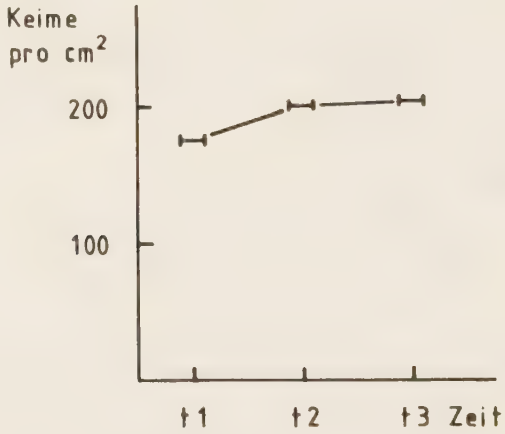
	Befallene Stelle Mittelwert lg K_4	≙	Keime/cm^2	Unbefallene Stelle Mittelwert lg K_4	≙	Keime/cm^2
Gruppe A	1,928	≙	85	3,0133	≙	1031
Gruppe B	1,8153	≙	65	2,3835	≙	242

Zwischen Gruppe A und B besteht beim Vergleich von befallener und unbefallener Haut kein signifikanter Unterschied der Keimdichten (gemittelt über die Zeit), d. h. daß in beiden Behandlungsgruppen weniger Propionibakterien auf der befallenen Haut sind als auf der unbefallenen.

Zeiteffekt:

	Mittelwert lg K_4 ≙ Keime/cm^2		
t1	2,2438	≙	175
t2	2,3022	≙	201
t3	2,3093	≙	204

Es liegt keine signifikante Entwicklung der Keimdichten in der Zeit vor.



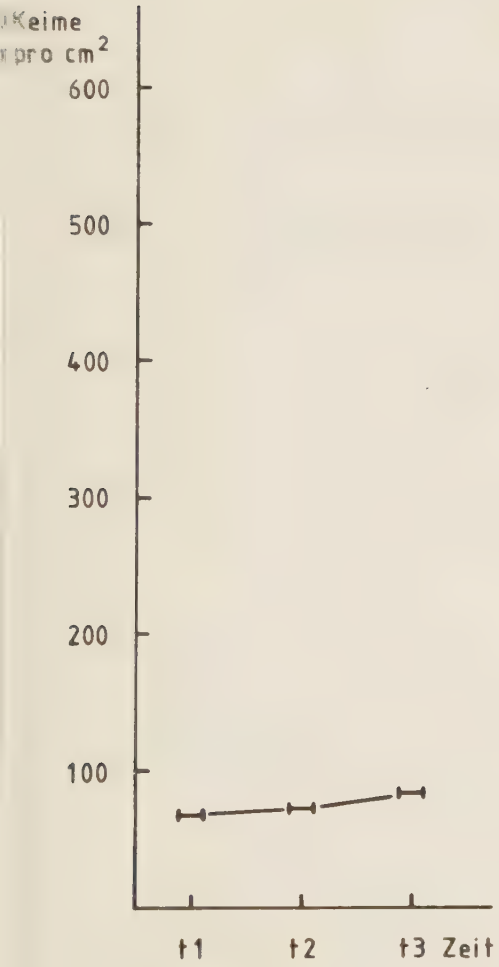
Graphik 24:
Entwicklung der Keimdichte der Propionibakterien in der Zeit unter Therapie

Zeit-Hautstellen-Effekt:

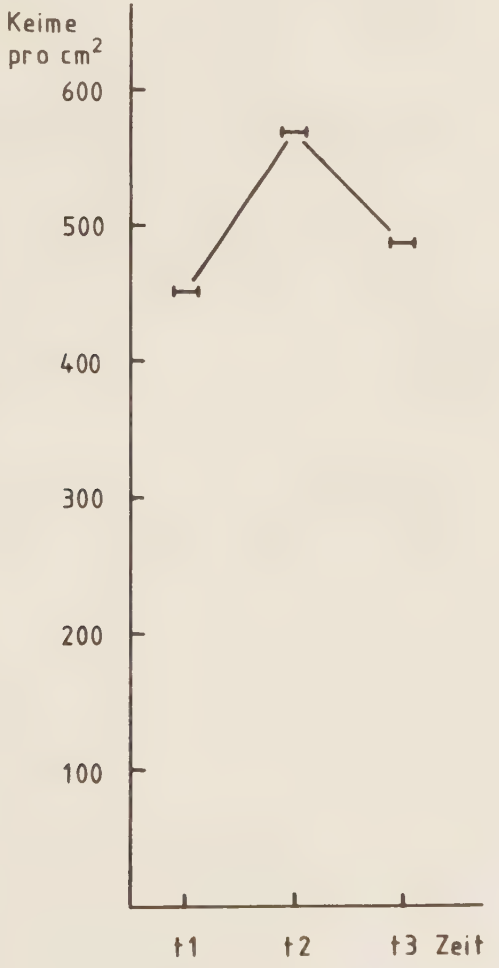
	Befallene Stelle Mittelwert lg K_4 ≙ Keime/cm^2			Unbefallene Stelle Mittelwert lg K_4 ≙ Keime/cm^2		
t1	1,8343	≙	68	2,6533	≙	450
t2	1,8498	≙	71	2,7545	≙	568
t3	1,931	≙	85	2,6875	≙	487

Es besteht kein signifikanter Unterschied, es findet also weder auf der befallenen noch auf der unbefallenen Hautstelle (trotz der stark verschiedenen Keimdichte) eine signifikante

Änderung der Keimdichte der Propionibakterien unter Therapie statt. Das bedeutet, daß der festgestellte Unterschied der Keimdichten zwischen befallener und unbefallener Haut auch unter Therapie erhalten bleibt.



Graphik 25:
Entwicklung der Keimdichte der Propionibakterien in der Zeit unter Therapie auf der befallenen Haut

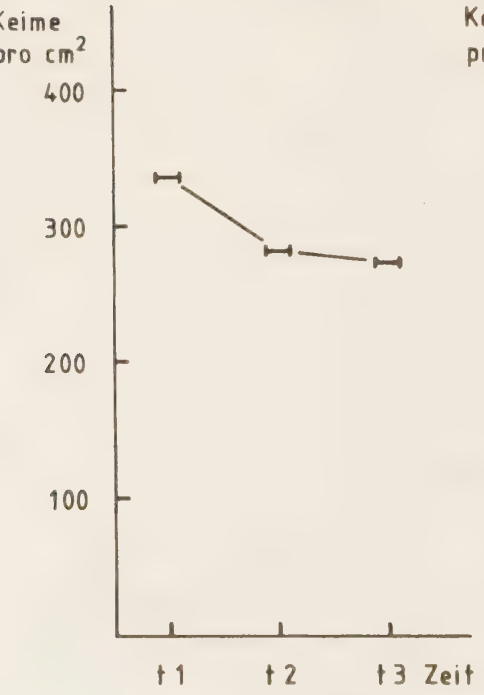


Graphik 26:
Entwicklung der Keimdichte der Propionibakterien in der Zeit unter Therapie auf der unbefallenen Haut

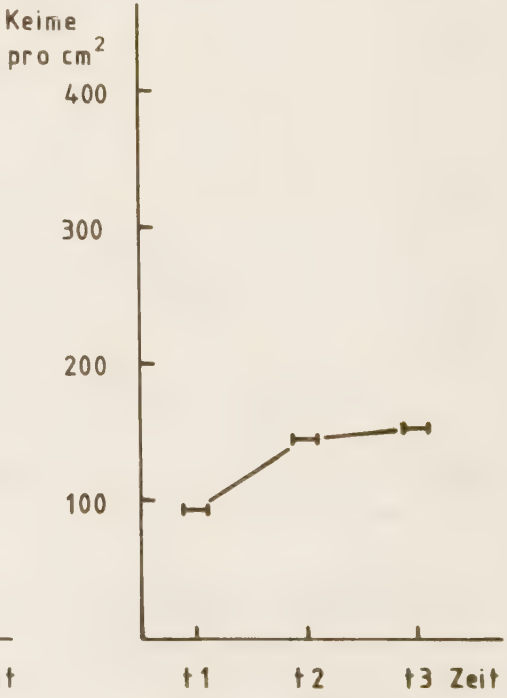
Zeit-Gruppen-Effekt:

	Gruppe A Mittelwert lg K_4	≙	Keime/cm^2	Gruppe B Mittelwert lg K_4	≙	Keime/cm^2
t1	2,526	≙	336	1,9615	≙	92
t2	2,4493	≙	281	2,155	≙	143
t3	2,4368	≙	273	2,1818	≙	152

Es wird ein gewisser Unterschied im zeitlichen Verhalten der Keimdichte zwischen den Behandlungsgruppen A und B sichtbar, der aber nicht signifikant ist. Offenbar sind die Schwankungen zu gering, und damit findet weder unter PUVA-Therapie noch unter Therapie nach Farber eine signifikante Änderung der Keimdichte der Propionibakterien statt.



Graphik 27: Gruppe A
Keimdichte der Propionibakterien in der Zeit unter PUVA-Therapie



Graphik 28: Gruppe B
Keimdichte der Propionibakterien in der Zeit unter Farber-Therapie

IV. Diskussion

1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus der Fülle der Ergebnisse werden im wesentlichen diejenigen herausgegriffen, die einer harten statistischen Prüfung (höchstens 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit) standhielten. Das Signifikanzniveau wird jeweils in Klammern angegeben.

1.1. Vergleich der unbehandelten Psoriatiker mit den gesunden Kontrollpersonen

1.1.1. Keimspektrum (Hotelling T Square-Test)

- das Keimspektrum auf befallener Psoriatikerhaut ist verschieden von dem auf der Haut Gesunder
  (5 % Signifikanzniveau)
- das Keimspektrum auf unbefallener Psoriatikerhaut ist verschieden von dem auf der Haut Gesunder
  (5 % Signifikanzniveau)
- zwischen befallener und unbefallener Psoriatikerhaut wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des Keimspektrums gefunden

1.1.2. Keimdichte (Dunnet-Test)

- lipophile Korynebakterien:
  die befallene Psoriatikerhaut beherbergt mehr lipophile Korynebakterien als die Haut Gesunder
  (5 % Irrtumswahrscheinlichkeit)
- Propionibakterien:
  die befallene und die unbefallene Psoriatikerhaut beherbergen jeweils weniger Propionibakterien als die Haut Gesunder
  (5 % Irrtumswahrscheinlichkeit)

1.2. Entwicklung der Keimdichte auf der Haut von Psoriatikern unter Therapie mit PUVA bzw. nach Farber (Varianzanalyse)

1.2.1. Gesamtkeimdichte
(Mittelwert aus Staphylococcus epidermidis, lipophilen, nichtlipophilen Korynebakterien und Propionibakterien)

- die Gesamtkeimdichten auf befallener und unbefallener Haut des Psoriatikers sind nicht signifikant unterschiedlich, allerdings bestehen bei einzelnen Keimarten signifikante Unterschiede
- zwischen den beiden Therapieformen konnte kein Unterschied in ihrer Wirkung auf die Keimdichte der Haut verifiziert werden
- die Gesamtkeimdichte nimmt unter beiden Therapieformen ab (0,5 % Irrtumswahrscheinlichkeit)
- es besteht eine unterschiedliche Entwicklung der Keimdichte auf befallener und unbefallener Psoriatikerhaut unter Therapie:
  auf befallener Haut nimmt die Gesamtkeimdichte in der ersten Behandlungswoche stark ab, steigt dann in der zweiten Behandlungswoche wieder etwas,
  auf unbefallener Haut dagegen sinkt die Gesamtkeimdichte in beiden Behandlungswochen gleichmäßig
  (1 % Irrtumswahrscheinlichkeit)

1.2.2. Lipophile Korynebakterien

- es gibt auf der befallenen Haut mehr lipophile Korynebakterien als auf der unbefallenen Haut des Psoriatikers (4,4 % Irrtumswahrscheinlichkeit)
- zwischen PUVA-Therapie und Therapie nach Farber wurde kein Unterschied festgestellt
- unter beiden Therapieformen nimmt die Keimdichte der lipophilen Korynebakterien auf der psoriatischen Haut ab, in der ersten Woche stärker als in der zweiten (0,3 % Irrtumswahrscheinlichkeit)

- die lipophilen Korynebakterien verhalten sich unter Therapie auf befallener Haut anders als auf unbefallener:
  auf befallener Haut folgt auf eine starke Abnahme der Keimdichte in der ersten Behandlungswoche eine leichte Zunahme in der zweiten Woche,
  auf unbefallener Haut hingegen nimmt die Keimdichte in beiden Behandlungswochen ab
  (0,6 % Irrtumswahrscheinlichkeit)

1.2.3. Propionibakterien

- auf der befallenen Haut des Psoriatikers befinden sich weniger Propionibakterien als auf der unbefallenen
  (0 % Irrtumswahrscheinlichkeit)
- zwischen beiden Therapieformen ist kein Unterschied objektivierbar
- es erfolgt keine Änderung der Keimdichte in der Zeit, d. h. weder PUVA-Therapie noch Therapie nach Farber beeinflussen die Anzahl der Propionibakterien auf der Haut

2. Diskussion des gefundenen Keimspektrums (vgl. III.1.)

Bezüglich Staphylococcus epidermidis und nicht-lipophilen Korynebakterien wird auf die Arbeit von F. Hertrich verwiesen. Lipophile Korynebakterien und Propionibakterien werden später ausführlich behandelt. Auf Neisserien und Bacillaceae wird aus den unter III.2. genannten Gründen verzichtet. Somit bleiben hier zunächst Staphylococcus aureus und gramnegative Stäbchen zu besprechen.

2.1. Staphylococcus aureus

Die in dieser Untersuchung gefundenen Häufigkeiten des Auftretens von Staphylococcus aureus betrugen:

13,2 % auf befallener Haut des Psoriatikers
3,8 % auf unbefallener Haut des Psoriatikers
4,0 % auf der Haut Gesunder
(ausgedrückt jeweils in Prozent der untersuchten Probanden)

Noble und Somerville fanden diesen Keim bei 37 % der von ihnen untersuchten Psoriatiker in der Scapularegion und bei 2 % einer Vergleichsgruppe Gesunder (35). In einer weiteren Untersuchung fand Noble bei 26 % der Psoriatiker Staphylococcus aureus auf der Haut (34). Aly, Maibach und Mandel geben eine Häufigkeit des S. aureus von 20 % auf befallener Psoriatikerhaut und von 13 % auf unbefallener an (2). Marples, Heaton und Kligman veröffentlichten sogar Zahlen von 46 % Besiedelung auf Psoriasisläsionen und 27 % auf klinisch normaler Haut der Psoriatiker (27). Beim Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Angaben in der Literatur besteht insofern Übereinstimmung, als in jedem Fall die Psoriasisläsion weit stärker besiedelt ist als die klinisch unauffällige Haut des Psoriatikers. Als Unterschied tritt hervor, daß die Anzahl der Träger von Staphylococcus aureus insgesamt doch deutlich unter der in den verschiedenen Voruntersuchungen bleibt. Als Erklärungsmöglichkeit dafür bietet sich an, daß in dieser Studie keine stationären Patienten enthalten sind. Noble beispielsweise gibt an, daß 78 % seiner Träger von Staphylococcus aureus hospitalisiert waren (34). Selwyn und Chalmers weisen darauf hin, daß Psoriasisläsionen in der Klinik zur Keimbesiedelung neigen (50). Schließlich bleibt noch zu berücksichtigen, daß die hier untersuchten Körperstellen alle in der Scapularegion lagen, also bakterieller Kontamination im Vergleich zu anderen Körperstellen relativ wenig ausgesetzt sind.

2.2. Gramnegative Stäbchen

Die Häufigkeit der Besiedelung mit gramnegativen Stäbchen betrug:

9,4 % der Patienten (befallene Psoriatikerhaut)
5,7 % der Patienten (unbefallene Psoriatikerhaut)
2,0 % der Gesunden

Aly, Maibach und Mandel kamen auf 10 % Besiedelungen der psoriatischen Plaques und 8 % der unauffälligen Haut (2), Marples, Heaton und Kligman auf 13 % besiedelte Läsionen und 8 % besiedelte "Normalhaut" des Psoriatikers (27). Auch hier fällt die höhere Keimbesiedelung der psoriatischen Läsionen auf. Bezüglich der etwas niedrigeren eigenen Häufigkeit der Besiedelung im Vergleich zur Literatur können sinngemäß die gleichen Überlegungen angestellt werden wie im letzten Abschnitt.

.3. Psoriatiker als "bakterielle Streuherde"

Wegen der häufigeren Besiedelung der psoriatischen Plaques mit Staphylococcus aureus und gramnegativen Stäbchen, die als pathogene Keime betrachtet werden müssen, im Vergleich zur unbefallenen Haut des Psoriatikers und vor allem im Vergleich zur Haut Gesunder, muß die Frage aufgeworfen werden, ob Psoriatiker als "bakterielle Streuherde" den Ausbruch von Infektionen begünstigen. Berücksichtigt man die Ergebnisse von Noble und Davies (10), daß Bakterien vorzugsweise über abgeschilferte Hornpartikel der Haut verbreitet werden und die bekannte Tatsache der stärkeren Hautabschilferung von Psoriatikern, so wird diese Annahme wahrscheinlich. Es darf allerdings nicht vergessen werden, daß die Zahl der Keimbesiedelungen mit 13,2 % bei Staphylococcus aureus bzw. 9,4 % bei gramnegativen Stäbchen (eigene Ergebnisse) doch sehr gering ist. Noble (35) und Selwyn und Chalmers (50) betrachten den Psoriatiker wegen der stärkeren Keimkontamination psoriatischer Herde, der verstärkten Zellproliferation und Schuppung als potentiell gefährlichen Ausgangspunkt von Infektionen.

. Diskussion der Korrelationen (vgl. III.4.1.)

Staphylococcus epidermidis und Propionibakterien sind auf allen untersuchten Hautstellen (befallene, unbefallene Psoriatikerhaut, Kontrollhaut) miteinander korreliert, was durchaus verständlich ist, wenn man bedenkt, daß beide Keime bei über 90 % aller untersuchten Probanden auftreten.
Die lipophilen Korynebakterien sind bei Psoriatikern (auf befallener und unbefallener Haut) mit Staphylococcus epidermidis bzw. nicht-lipophilen Korynebakterien korreliert. Bei Gesunden dagegen sind sie mit den Propionibakterien korreliert. Hier zeigt sich also ein Unterschied zwischen Psoriatikern und Gesunden. Eine kausale Erklärung dafür ist allerdings kaum möglich, da die Interaktionen der Bakterienarten untereinander nur sehr bruchstückhaft aufgeklärt sind. Nach Noble ist über die Verhältnisse in vivo nur sehr wenig bekannt. In vitro wurden Versuche in größerer Zahl durchgeführt, wobei die Übertragbarkeit von in vitro gewonnenen Ergebnissen auf Verhältnisse in vivo in der Medizin bekanntermaßen ein großes Problem darstellt.

Als gesichert kann gelten, daß eine große Anzahl einer bestimmten Keimart auf der Haut häufig zu einem Unterdrücken der übrigen Keimarten führt, und daß koagulasenegative Staphylokokken (Staphylococcus epidermidis) antibiotische Stoffe produzieren können, die in der Lage sind, das Wachstum anderer Keimarten zu hemmen (35). Auch Evans und Mitarbeiter vertraten bereits 1950 die Ansicht, daß sich verschiedene Bakterienarten durch die Erzeugung von Antibiotika gegenseitig hemmen können (13). Pillsbury und Rebell kamen hingegen 1951 zu dem Schluß, daß sich die Keime auf der Haut nicht gegenseitig am Wachstum hindern (40).
Marples stellte 1969 in einer Zusammenfassung der bis dahin vorliegenden Untersuchungen dar, daß sich die meisten Keimarten in den oberflächlichen Hautschichten (Stratum corneum) finden, die Propionibakterien aber tief in den Follikeln der Talgdrüsen (26). Daraus könnte man den Schluß ziehen, daß eine Hemmung zwischen Propionibakterien und anderen Keimarten zumindest unwahrscheinlich ist. Wegen der räumlichen Trennung kann beispielsweise keine Konkurrenz um auf der Haut vorhandene Nährsubstrate auftreten.

4. Diskussion des Keimspektrums (vgl. III.4.2.)

Der Summenvektor aus den Keimen Staphylococcus epidermidis, nichtlipophiles, lipophiles Korynebacterium und Propionibacterium, der als Äquivalent für das auf der Haut vorhandene Keimspektrum betrachtet werden kann, vermittelt einen signifikanten Unterschied zwischen befallener bzw. unbefallener Psoriatikerhaut und der Haut Gesunder, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen befallener und unbefallener Hautstelle des Psoriatikers. Dieses Ergebnis paßt zusammen mit dem aus der vierfachen Varianzanalyse der Kollektive A und B gewonnenen Resultat, daß auch die Keimsummen auf befallener und unbefallener Psoriatikerhaut nicht signifikant verschieden sind. Aus diesen beiden Erkenntnissen kann man folgern, daß die klinisch unauffällige Haut des Psoriatikers in bakteriologischer Hinsicht nicht der Haut Gesunder entspricht, sondern mehr Ähnlichkeit zeigt zur befallenen Psoriatikerhaut. Es ist eine bekannte Tatsache, daß auch histologisch die klinisch gesund erscheinende Haut von Psoriatikern keineswegs normal ist, sondern psoriasiforme Veränderungen aufweist. So ist beispielsweise die

Epidermopoese gesteigert, wie Braun-Falco und Mitarbeiter 1967 nachwiesen (7). Nach Braun-Falco nehmen die Veränderungen der klinisch normal erscheinenden Haut von Psoriatikern mit zunehmender Entfernung von der psoriatischen Läsion ab (5).

Diskussion des Vergleichs der Keimdichten bei unbehandelten Psoriatikern und Gesunden (vgl. III.4.3.)

.1. Lipophile Korynebakterien

In dieser Untersuchung fanden sich lipophile Korynebakterien mit folgender Häufigkeit auf den untersuchten Hautstellen (in Prozent der Probanden):

befallene Psoriatikerhaut	67,9 % der Patienten
unbefallene Psoriatikerhaut	56,6 % der Patienten
Kontrolle	32 % der Patienten

Dabei ergaben sich folgende Keimzahlen/cm^2:

	Mittelwerte	Mittelwerte der lg
befallene Stelle	2328	1,5
unbefallene Stelle	4278	1,13
Kontrolle	303	0,72

Der Unterschied zwischen befallener Haut und Kontrolle ist signifikant (5 % Irrtumswahrscheinlichkeit), der zwischen unbefallener Haut und Kontrolle ist nicht signifikant.
In der Literatur gibt es sehr gegensätzliche Angaben über die Häufigkeit des Auftretens lipophiler Korynebakterien. Marples, Heaton und Kligman kommen auf 67 % ihrer Patienten mit besiedelten Läsionen und 27 % mit besiedelter "Normalhaut" (bei Psoriasis) (27). Dagegen weisen bei Aly, Maibach und Mandel nur 4 % der Psoriatiker lipophile Korynebakterien auf ihren Plaques auf und 30 % auf ihrer normal erscheinenden Haut mit durchschnittlichen Keimzahlen von 67 pro cm^2 auf befallener Haut und 100 pro cm^2 auf unbefallener Haut (2).

5.2. Propionibakterien

Propionibakterien waren mit den nachstehend aufgeführten Häufigkeiten auf der Haut vertreten:

befallene Psoriatikerhaut	92,5 % der Patienten
unbefallene Psoriatikerhaut	92,5 % der Patienten
Kontrolle	96 % der Patienten

Die Keimzahlen pro cm^2 sahen so aus:

	Mittelwerte	Mittelwerte der lg
befallene Stelle	22164	2,1
unbefallene Stelle	135552	2,72
Kontrolle	718998	4,8

Dabei waren die Unterschiede sowohl zwischen befallener Stelle und Kontrolle als auch zwischen unbefallener Stelle und Kontrolle signifikant bei 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit.
Ein Vergleich mit Angaben in der Literatur ist kaum möglich, da keine Arbeit über eine quantitative Untersuchung von Propionibakterien gefunden werden konnte (bei Psoriasis vulgaris). Somerville und Murphy untersuchten Gesunde und kamen zu einem arithmetischen Mittel von 50000 Keimen pro cm^2 in der Scapularegion (51). Sie wiesen darauf hin, daß bei Gesunden durchschnittlich hundertmal soviele anaerobe Diphtheroide auf der Haut vorhanden sind wie aerobe Keime zusammen. Auch Evans und Mitarbeiter veröffentlichten 1950 ein ähnliches Zahlenverhältnis, nämlich 352 aerobe Bakterien pro cm^2 und 55000 anaerobe pro cm^2 (13). Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von F. Hertrich und der logarithmischen Auswertung bietet die eigene Untersuchung ein ähnliches Bild, auch hier ergibt sich auf der Haut Gesunder ein Verhältnis von hundert anaeroben Diphtheroiden zu einem aeroben Keim. Dieses Zahlenverhältnis ist selbstverständlich abhängig von der untersuchten Hautstelle. Propionibacterium acnes gibt es vorzugsweise in Follikeln (26, 35), deshalb sind in talgdrüsenreichen Gebieten höhere Zahlen von anaeroben Diphtheroiden vorhanden. Dies betonen auch Noble (35) und Evans (13). Bei Psoriatikern sieht die Relation allerdings anders aus. Da die Propionibakterien bei ihnen in relativ niedrigen Zahlen vertreten sind, beträgt das Verhältnis anaerobe Diphtheroide zu aeroben Keimen etwa 1 : 1.

An dieser Stelle sei auf eine Untersuchung von Aly, Maibach und Bloom von 1978 hingewiesen (1). Sie untersuchten unter Annahme eines bestimmten mathematischen Modells, wieviele anaerobe Diphtheroide durch eine modifizierte Scrubtechnik über fünf Minuten von der Haut entfernt werden können. Aus ihren Ergebnissen folgerten sie, daß mit der allgemein üblichen und auch in dieser Untersuchung angewendeten Scrubtechnik über zweimal eine Minute nur 19,5 % aller auf der Haut vorhandenen Propionibakterien erfaßt werden könnten. Sollten diese durch keine weitere Untersuchung bisher bestätigten Daten zutreffen, so bleiben die Ergebnisse dieser Arbeit unverändert gültig, da es in erster Linie auf das relative Verhältnis der Propionibakterien bei Psoriatikern und Gesunden bzw. auf die relative Entwicklung der Keimzahlen unter Therapie ankam. Lediglich die absoluten Zahlen der Propionibakterien müßten dann mit einem Faktor 5 etwa multipliziert werden.

3. Erklärungsmöglichkeiten für die gefundenen Unterschiede

3.1. Histologie

Bei der Psoriasis vulgaris ist die Hornschicht verbreitert (32) und weist größere und mehr Interzellulärräume auf, in denen sich verstärkt Bakterien einnisten können (35). Es ist allgemein anerkannt, daß sich die meisten Bakterien in der Hornschicht der Epidermis befinden (45). Somit bietet sich den Bakterien bei der Psoriasis vulgaris im wahrsten Sinn des Wortes eine breitere Existenzgrundlage. Das eben Gesagte gilt für die lipophilen Korynebakterien, nicht jedoch für die Propionibakterien, die sich nicht nur im Stratum corneum aufhalten, sondern vor allem in den Follikeln (13, 26). Inwieweit die sonstigen im Abschnitt I.1.4. beschriebenen histologischen Veränderungen der psoriatischen Haut einen Einfluß auf das Bakterienwachstum ausüben, muß offenbleiben.

5.3.2. Hautmilieu

- Schweiß:

Beim Psoriatiker sind weniger Elektrolyte auf der Haut vorhanden, eine niedrigere Laktatkonzentration und eine Hypohidrosis. Die Laktatkonzentration ist wichtig für den Säuremantel der Haut, so verwundert es nicht, daß der ph der Haut bei der Psoriasis höher ist als normalerweise (35,53). Nach Pillsbury und Rebell wachsen aerobe Diphtheroide besser bei einem höheren ph (40), folglich erscheint es logisch, daß lipophile Korynebakterien, die zu den aeroben Diphtheroiden gehören, bei Psoriatikern in größerer Anzahl vorkommen. Zur oben erwähnten Hypohidrosis bei Psoriasis ist bemerkenswert, daß Exsikkation generell Bakterienwachstum hemmt (40, 45), dies ist vielleicht mit ein Grund für die geringe Zahl anaerober Diphtheroider auf psoriatischen Plaques.

- Talg:

Nach Noble hemmen gesättigte Fettsäuren mit 8 bis 16 Kohlenstoffatomen das Wachstum von Propionibacterium acnes, wohingegen die gesättigte Fettsäure mit 18 Kohlenstoffatomen (Ölsäure) das Wachstum stimuliert (35). Lipophile Korynebakterien werden durch bestimmte Fettsäuren gehemmt (40). Bei diesen Erkenntnissen handelt es sich um Ergebnisse von Experimenten in vitro. Die Verhältnisse in vivo sind ungeklärt. Über den Fettgehalt und die Zusammensetzung des Fetts der psoriatischen Haut liegen Untersuchungen mit gegensätzlichen Ergebnissen vor (53), so daß es nicht möglich ist, hieraus Schlüsse zu ziehen auf die in dieser Untersuchung gefundenen Keimzahlen.

- Wasserlösliche Bestandteile des Stratum corneum:

Die wasserlöslichen Bestandteile des Stratum corneum üben eine keimhemmende Wirkung aus (45), diese ist bei normaler Haut deutlich stärker ausgeprägt als bei der Haut von Psoriatikern (12). Dehnt man diese an Staphylokokken und Escherichia coli gewonnenen Erkenntnisse auf lipophile Korynebakterien (die bisher noch nicht diesem Versuch unterzogen wurden) aus, so scheint es plausibel, daß auf der psoriatischen

Haut mehr lipophile Korynebakterien wachsen als auf der Haut Gesunder. Eine Aussage über die Propionibakterien ist nicht angebracht, da diese, wie oben dargelegt, in den Follikeln wachsen.

3.3. Interaktion von Keimen

Sicherlich spielen Interaktionen zwischen verschiedenen Keimarten ebenfalls eine Rolle bei der Verteilung des "Nährbodens Haut" an die einzelnen Keimarten. Wie in Abschnitt IV.3. bereits ausgeführt wurde, sind die Interaktionen der verschiedenen Keime auf der Haut bisher weitgehend unbekannt. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß auf der Psoriatikerhaut günstige Bedingungen vorliegen für das Wachstum der lipophilen Korynebakterien, hingegen ungünstige für das Wachstum der Propionibakterien (im Vergleich zur Haut Gesunder), wobei dies wahrscheinlich nur durch das Zusammenwirken verschiedener Faktoren (vgl. obige Diskussion) erklärt werden kann.

. Diskussion der Keimdichten unter Therapie

.1. Mögliche relevante Effekte der angewendeten Therapieverfahren

.1.1. Wirkungen auf die Haut des Psoriatikers

Es werden kurz aus dem Abschnitt II.1.2. die für die Diskussion wichtigsten Wirkungen der durchgeführten Behandlungen aufgelistet. (Genauere Angaben mit Literaturhinweisen siehe dort)

a) Salicylsäure:
- Abschuppung
- Keratinolyse

b) Cignolin:
- akanthogene Wirkung
- zytostatische Wirkung
- Mitosehemmung
- Regulierung der Keratinisation
- Wiederaufbau eines Stratum granulosum und einer funktionstüchtigen Intermediärzone nach 9 bis 12 Tagen
- Rückbildung von Akanthose und Kapillarveränderungen (Spätwirkung)

c) Corticosteroidcreme:
- Entzündungshemmung
- Hemmung der Epidermisproliferation und -regeneration
- Vasokonstriktion
- Hemmung der Leukozytenmigration
- Hemmung der Antikörperproliferation

d) PUVA:
- initialer Zellschaden durch Psoralen (Photosensibilisierung)
- Kapillardilatation
- Ausbildung eines durchgehenden Stratum granulosum, Normalisierung der Hornschicht (initialer Effekt)
- Rückgang der Akanthose, des dermalen Infiltrats, der Kapillarveränderungen (Spätwirkung)
- Verlängerung der mittleren Generationszeit der Epidermiszellen

6.1.2. Wirkungen auf Bakterien (in vitro)

- keimtötende Wirkung der Salicylsäure (21, 39, 41)
- keimtötende Wirkung von PUVA auf Staphylococcus aureus, Escherichia coli und Sarcinen (29, 36)

6.2. Entwicklung der Keimdichten unter Therapie

6.2.1. Vergleich der Therapien

Zwischen beiden Therapieformen ist kein Unterschied hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Gesamtkeimdichte, die lipophilen Korynebakterien und die Propionibakterien festzustellen. Die zeitliche Entwicklung der Keimdichten verläuft unter beiden gleich. Insofern besteht Übereinstimmung mit der Wirkung beider Therapieformen auf die Histologie der Psoriasis, denn auch hier führen PUVA einerseits bzw. Dithranol und Glukokortikoide andererseits zu identischen Veränderungen (8).

.2.2. Zeitlicher Verlauf

Die Gesamtkeimdichte ebenso wie die Zahl der lipophilen Korynebakterien verringert sich während der Therapie, wobei die größten Veränderungen in der ersten Woche liegen. Die Propionibakterien dagegen zeigen unter Therapie keine Änderung ihrer Zahl auf der Haut. Auffälligerweise besteht bei der Gesamtkeimdichte und bei den lipophilen Korynebakterien ein unterschiedliches Verhalten von befallener und unbefallener Haut des Psoriatikers. Auf der befallenen Hautstelle folgt auf eine starke Abnahme der Keimzahlen in der ersten Woche eine leichte Zunahme in der zweiten, im Gegensatz zur unbefallenen Hautstelle, auf der in beiden Wochen eine mittlere Abnahme der Keimdichte stattfindet.

.3. Erklärungsmöglichkeiten

Die Tatsache, daß die Keimdichte unter PUVA-Therapie und unter Therapie nach Farber sinkt, ist verständlich, wenn man bedenkt, daß sowohl PUVA als auch Salicylsäure eine direkt keimtötende Wirkung entfalten, was allerdings nur in vitro nachgewiesen ist (vgl. IV.6.1.2.).

Schwieriger zu verstehen ist das unterschiedliche Verhalten der Keimdichten auf befallener und unbefallener Haut. Unter beiden Therapieformen kommt es zunächst zu einem starken Abschuppen, was sich naturgemäß auf der befallenen Haut weit stärker auswirkt, da hier mehr Schuppen vorhanden sind. Histologisch führen beide Therapien initial zu einer Normalisierung des Stratum corneum, was sich wiederum auf der befallenen Haut stärker bemerkbar macht, da sich hier die ausgeprägteren Veränderungen befinden (Literaturangaben in II.1.2.).

Berücksichtigt man, daß sich die meisten Keimarten (außer den Propionibakterien) im Stratum corneum aufhalten, so liegt es nahe, daß die eingreifenden initialen Veränderungen des Stratum corneum unter Therapie vor allem auf der befallenen Hautstelle zu einem starken Abfall der Keimdichten führen. Aus dem eben Gesagten geht auch hervor, warum die Propionibakterien davon nicht betroffen sind. Sie wachsen weniger in den Schuppen als vielmehr in den Follikeln und sind durch ihre tiefe Lage gegen eine Reduzierung ihrer Anzahl sowohl durch Abschuppung als auch durch

externe keimhemmende Mittel (inklusive UV-Strahlen) relativ geschützt.

Zur Illustration des letzten Gedankens diene ein von Noble beschriebenes interessantes Experiment. Bei der externen Anwendung von Neomycin auf der Haut kommt es zu einer weitgehenden Elimination der auf der Haut vorhandenen Kokken; Propionibacterium acnes bleibt aber verschont (35, sonstige Literaturangaben siehe IV.5.3.1.).

Inwiefern die übrigen sehr komplexen histologischen Veränderungen unter Therapie eine Rolle spielen, kann nicht näher differenziert werden.

Interessant ist vielleicht noch die folgende Überlegung:
Wie aus der Untersuchung der Kollektive C (53 unbehandelte Psoriatiker) und D (50 gesunde Kontrollpersonen) hervorgeht, befinden sich auf der befallenen Psoriatikerhaut signifikant mehr lipophile Korynebakterien und weniger Propionibakterien als auf der Haut Gesunder. Unter Therapie wäre jetzt eine "Normalisierung" dieser bakteriologischen Verhältnisse zu erwarten. Tatsächlich vermindern sich unter Therapie die lipophilen Korynebakterien und die Propionibakterien bleiben zumindest gleich, was immerhin einen Schritt in Richtung "normale Verhältnisse" darstellt.

Schließlich muß noch auf die im Rahmen der Therapie nach Farber verwendeten Glukokortikosteroide eingegangen werden. Bei den bekannten Eigenschaften der Glukokortikosteroide mußte mit einem Ansteigen der Keimzahl gerechnet werden oder sogar im Rahmen einer Superinfektion mit dem Auftreten neuer Keimarten. Beides trat nicht ein, offenbar kam diese Möglichkeit im Vergleich zu den oben geschilderten Effekten nicht zur Geltung.

7. Synopsis der Keimzahlen aller untersuchten Kollektive

Bei Zusammenstellung der Ergebnisse des Dunnet-Testes (Kollektive C und D) und der dreifachen Varianzanalysen (Kollektive A = 20 Psoriatiker unter PUVA-Therapie und B = 20 Psoriatiker unter Therapie nach Farber) stellt sich folgendes Bild dar:

Lipophile Korynebakterien finden sich in der größten Zahl auf den psoriatischen Plaques, in geringerer Zahl auf der unbefallenen Haut des Psoriatikers und in noch geringerer Zahl auf der Haut

Gesunder. (Dabei ist beim Vergleich unbefallener Psoriatikerhaut mit der Haut Gesunder eine zwar nicht signifikante, aber doch deutliche Tendenz festzustellen, wohingegen die beiden anderen Vergleiche mit maximal 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit signifikant sind.)
Propionibakterien sind in geringer Zahl auf den psoriatischen Plaques, in etwas höherer Zahl auf der unbefallenen Psoriatikerhaut und in deutlich höherer Zahl auf der Haut Gesunder. (Hierbei sind alle Vergleiche signifikant.)
Diese Verteilung der Keime unterstreicht noch einmal die Tatsache, daß es sich bei der unbefallenen Psoriatikerhaut in bakteriologischer Hinsicht weder um völlig "kranke" noch um völlig "gesunde" Haut handelt, sondern daß sie eine Übergangszone zwischen beiden darstellt.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Hautbakterien von Patienten mit Psoriasis vulgaris qualitativ und quantitativ mit den Hautkeimen Gesunder verglichen. Des weiteren wurde die Entwicklung der Keimdichte auf der Haut von Psoriatikern, die mit PUVA bzw. nach Farber behandelt wurden, über 14 Tage verfolgt. Im Mittelpunkt des Interesses standen die lipophilen Korynebakterien und die Propionibakterien.
Dabei wurden mittels der Detergens-Wasch-Methode nach Williamson und Kligman jeweils eine befallene und eine klinisch unveränderte Hautstelle im Scapulabereich untersucht.
Es ergaben sich folgende auf einem Niveau von 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit signifikante Ergebnisse:

1. Der Psoriatiker besitzt ein anderes Keimspektrum als ein Gesunder. (Das gilt für die psoriatischen Plaques und für die normal erscheinende Haut des Psoriatikers.)
2. Lipophile Korynebakterien wachsen auf den psoriatischen Plaques in größerer Zahl als auf der unauffälligen Psoriatikerhaut und der Haut Gesunder.
3. Propionibakterien wachsen am meisten auf der Haut Gesunder, weniger auf der unveränderten Haut des Psoriatikers und am wenigsten auf den psoriatischen Plaques.
4. Zwischen den Therapien mit PUVA bzw. nach Farber besteht in bakteriologischer Hinsicht kein Unterschied.
5. Die Gesamtkeimzahl auf der Haut sinkt unter Therapie.
6. Die lipophilen Korynebakterien werden unter Therapie weniger.
7. Die Zahl der Propionibakterien wird durch die Therapie nicht beeinflußt.

II. Literaturverzeichnis

(1) Aly, R., Maibach, H., Bloom, E.: Quantification of anaerobic diphtheroids on the skin. Acta Dermatovener (Stockholm) 58, 501-504 (1978)

(2) Aly, R., Maibach, H., Mandel, A.: Bacterial flora in psoriasis. Br J Dermatol 95, 603-606 (1976)

(3) Bibel, D., Lovell, D.: Skin flora maps: a tool in the study of cutaneous ecology. J Invest Dermatol 67, 265-269 (1976)

(4) Bloom, E., Aly, R., Maibach, H.: Quantitation of skin bacteria: lethality of the wash solution used to remove bacteria. Acta Dermatovener (Stockholm) 58, 460-463 (1979)

(5) Braun-Falco, O.: Über den Einfluß einer lokalen Okklusivtherapie mit Fluorandrenolone auf die psoriatische Hautreaktion. Arch Klin Exp Dermatol 217, 30-49 (1963)

(6) Braun-Falco, O., Burg, G., Schoefinius, H.-H.: Über die Wirkung von Dithranol (Cignolin) bei Psoriasis vulgaris. Arch Dermatol Forsch 241, 217-236 (1971)

(7) Braun-Falco, O., Christophers, E., Kurban, A.: Abnormes Verhalten der epidermalen Regeneration bei Patienten mit Psoriasis vulgaris. Arch Klin Exp Dermatol 229, 276-284 (1967)

(8) Braun-Falco, O., Hofmann, C., Plewig, G.: Feingewebliche Veränderungen unter Photochemotherapie der Psoriasis. Arch Dermatol Res 257, 307-317 (1977)

(9) Comaish, S., Smith, J., Seville, R.: Factors affecting the clearance of psoriasis with dithranol (anthralin). Br J Dermatol 84, 282-289 (1971)

(10) Davies, R., Noble, W.: Dispersal of bacteria on desquamated skin. Lancet Dec 22, 1295-1297 (1962)

(11) Dunnet, C.: New tables for multiple comparisons with a control. Biometrics 20, 482-491 (1964)

(12) Engberg, G.: Untersuchungen über die bakteriziden Eigenschaften der wasserlöslichen Bestandteile der Hornschicht der Haut von gesunden Menschen und Psoriasiskranken. Inaug.-Diss., Med. Fakultät der Univ. Würzburg (1971)

(13) Evans, C., Smith, W., Johnston, A., Giblett, E.: Bacterial flora of the normal human skin. J Invest Dermatol 15, 305-323 (1950)

(14) Everett, M., Sayre, R., Olson, L.: Physiologic response of human skin to ultraviolet light. In: The biologic effects of ultraviolet radiation (with emphasis on the skin)(Hrsg. Urbach, F.), S. 181-186. Oxford: Pergamon Verlag 1969

(15) Gordon, M., Johnson, C.: Histopathology and histochemistry of psoriasis. Arch Dermatol 95, 402-407 (1967)

(16) Hartmann, A.: Waschverbot und Verhalten der Hautflora. Arch Dermatol Res 263, 105-114 (1978)

(17) Hartmann, A.: Tägliches Baden und Verhalten der Hautflora. Arch Dermatol Res 265, 153-164 (1979)

(18) Hodgson, C., Hell, E.: Ultraviolet radiation and psoriasis. Arch Dermatol 106, 498-502 (1972)

(19) Hofmann, C., Plewig, G., Braun-Falco, O.: Technische Erfahrungen mit der 8-Methoxypsoralen-Photochemotherapie bei Psoriasis vulgaris. Hautarzt 27, 277-285 (1976)

(20) Hofmann, C., Plewig, G., Braun-Falco, O.: Klinische Erfahrungen mit der 8-Methoxypsoralen-UVA-Therapie (Photochemotherapie) bei Psoriasis. Hautarzt 27, 588-594 (1976)

(21) Knüsel, F., Weirich, E.: Mikrobiologische Evaluierung der Salicylsäure und anderer Breitspektrum-Antimikrobika. Dermatologica 145, 233-244 (1972)

(22) Korting, G.: Dermatologie in Praxis und Klinik. Bd. III 34. S. 64-65. Stuttgart: Thieme Verlag 1979

(23) Lassus, A., Mustakallio, K., Putkonen, T., Rechardt, L.: Helsinki: Infektionskrankheiten und Psoriasis. Arch Klin Exp Dermatol 227, 238-239 (1966)

(24) Laum, J., Steigleder, G.: Behandlungsdauer bei kombinierter Cignolin-Salicylsäure-Vaseline-Behandlung bei Psoriasis. Hautarzt 23, 204-206 (1972)

(25) Lukacs, S., Braun-Falco, O.: Über das Verhalten von Dithranol (Cignolin) in Pasten und Lösungen und seine Beeinflußbarkeit durch Salicylsäure. Hautarzt 24, 304-308 (1974)

(26) Marples, M.: The normal flora of the human skin. Br J Dermatol 81, Supplement 1, 2-10 (1969)

(27) Marples, R., Heaton, C., Kligman, A.: Staphylococcus aureus in psoriasis. Arch Dermatol 107, 568-570 (1973)

(28) Marples, R., Kligman, A.: Ecological effects of oral antibiotics on the microflora of human skin. Arch Dermatol 103, 148-153 (1971)

(29) Mathews, M.: Comparative study of lethal photosensitization of sarcina lutea by 8-methoxypsoralen and by toluidine blue. J Bacteriol 85, 322-327 (1962)

(30) Mortazawi, S., Oberste-Lehn, H.: Lichtsensibilisatoren und ihre therapeutischen Fähigkeiten. Z Haut-Geschl Kr 48, 1-9 (1973)

(31) Nasemann, T., Sauerbrey, W.: Lehrbuch der Hautkrankheiten und venerischen Infektionen. S. 223-230. Berlin: Springer Verlag 1974

(32) Nobl, G.: Psoriasis. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. VII 1 (Hrsg. Jadassohn, J.), S. 215-238. Berlin: Springer Verlag 1928

(33) Nobl, G.: Psoriasis. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. V 1 (Hrsg. Jadassohn, J.), S. 246. Berlin: Springer Verlag 1930

(34) Noble, W., Savin, J.: Carriage of staphylococcus aureus in psoriasis. Br Med J 1, 417-418 (1968)

(35) Noble, W., Somerville, D.: Microbiology of human skin. S. 1-309. London: Saunders Company Ltd 1974

(36) Oginsky, E., Green, G., Griffith, D., Fowlks, W.: Lethal photosensitization of bacteria with 8-methoxypsoralen to long wave length ultraviolet radiation. J Bacteriol 78, 821-833 (1959)

(37) Orfanos, C., Steigleder, G.: Psoriasis-Therapie mit Cignolin (Dihydroxyanthranol): Das Kölner CSV-Therapie-Schema. Z Hautkr 51, 473-480 (1976)

(38) Parrish, J., Fitzpatrick, T., Tanenbaum, L., Pathak, M.: Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. N Engl J Med 291, 1207-1211 (1974)

(39) Perutz, A.: Die Pharmakologie der Haut. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. V 1 (Hrsg. Jadassohn, J.), S. 94-100. Berlin: Springer Verlag 1930

(40) Pillsbury, D., Rebell, G.: The bacterial flora of the skin. J Invest Dermatol 18, 173-185 (1952)

(41) Pullmann, H.: Die Salicylsäure in der Therapie der Psoriasis. Z Hautkr 51, 219-222 (1976)

(42) Pullmann, H., Lennartz, K., Steigleder, G.: Die Wirkung der Salicylsäure auf die Proliferationskinetik psoriatischer Epidermiszellen. Arch Dermatol Forsch 251, 271-275 (1975)

(43) Pullmann, H., Zingsheim, M., Steigleder, G., Orfanos, C.: PUVA- und Anthralintherapie der Psoriasis, ein klinischer, histologischer und autoradiographischer Vergleich. Z Hautkr 51, 861-871 (1976)

(44) Raab, W.: Zur antipsoriatischen Wirkung von Dithranol (Anthralin). Hautarzt 26, 452-459 (1975)

(45) Röckl, H.: Probleme der Bakterienökologie der Haut. Hautarzt 28, 155-159 (1977)

(46) Rohde, B.: Psoriasiskompendium. S. 83-85. Erlangen: Perimed Verlag Dr. med. Straube 1978

(47) Rosario, R., Mark, G., Parrish, J., Mihm, M.: Histological changes produced in skin by equally erythemogenic doses of UV-A, UV-B, UV-C and UV-A with psoralens. Br J Dermatol 101, 299-307 (1979)

(48) Runne, U.: Zur Anthralin-Salicylsäure-Therapie der Psoriasis. Hautarzt 25, 199-200 (1974)

(49) Schöpf, E.: Nebenwirkungen externer Corticosteroidtherapie. Hautarzt 23, 295-301 (1972)

(50) Selwyn, S., Chalmers, D.: Dispersal of bacteria from skin lesions: a hospital hazard. Br J Dermatol 77, 349-355 (1965)

(51) Somerville, D., Murphy, C.: Quantitation of Corynebacterium acnes on healthy human skin. J Invest Dermatol 60, 231-233 (1973)

(52) Sönnichsen, N., Meffert, H., Herter, A., Lübke, M., Metz, D., Elste, G., Schulze, P.: Die konventionelle externe Therapie der Psoriasis vulgaris. Dermatol Mschr 164, 81-88 (1978)

(53) Vonkennel, J., Zingsheim, M.: Psoriasis vulgaris. In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Erg.-Bd. III 1 (Hrsg. Jadassohn, J.), S. 847-861. Berlin: Springer Verlag 1963

(54) Williamson, P., Kligman, A.: A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria. J Invest Dermatol 45, 498-503 (1965)

(55) Young, E.: The external treatment of psoriasis. A controlled investigation of the effects of Dithranol. Br J Dermatol 82, 516-519 (1970)

Danksagung

Für die Vergabe des Themas und die Möglichkeit, die Arbeit in der Dermatologischen Klinik der Universität München durchzuführen, bedanke ich mich bei

Herrn Prof. Dr. O. Braun-Falco

Für die Betreuung bei der Durchführung der Arbeit bedanke ich mich bei

Herrn Dr. U. Neubert

Für die freundliche Aufnahme im bakteriologischen Labor der Klinik, das angenehme Arbeitsklima und die Unterstützung bei den praktischen Arbeiten bedanke ich mich bei

Frau B. Bergen
Frau G. Raith
Frau I. Kiefl
Herrn A. Korn

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung im ISB Großhadern bedanke ich mich bei

Herrn P. Dirschedl

Lebenslauf

Ich heiße Nikolaus Mathias Litter und wurde am 24. Mai 1955 in Freising geboren als Sohn des Bundesbahnbeamten Josef Litter und der Hausfrau Rosa Litter, geborene Keller.
Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Volksschule St. Georg in Freising, von 1965 bis 1974 das Josef-Hofmiller-Gymnasium ebenfalls in Freising, wo ich 1974 das Abitur ablegte.
1974 nahm ich an der Ludwig-Maximilians Universität München das Studium der Medizin auf, welches ich an derselben am 30. Oktober 1980 erfolgreich beendete.